

Universitätsspital Zürich
Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. R. Probst

Arbeit unter Leitung von PD Dr. med. G. F. Huber

**Behandlungsergebnisse (Outcome) nach Behandlung von Larynx-
und Pharynxkarzinomen im Zeitraum 1995-2007
am Kantonsspital Aarau**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Michael Philipp Mettler
von Neuhausen am Rheinfall / SH

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. R. Probst
Zürich 2012

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	S.4-5
2. Einleitung	
2.1. Allgemeines.....	S.5-8
2.2. Inzidenz	
2.2.1. Malignome der Mundhöhle und des Rachenraumes (Pharynx).....	S.8
2.2.2. Malignome des Larynx.....	S.8,9
2.3. Mortalität.....	S.9
2.4. Ätiologie.....	S.10
3. Patienten und Methodik.....	S.10-12
4. Ergebnisse	
4.1. Anzahl und Verteilung der an malignen Tumoren erkrankten Patienten.....	S.12
4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten.....	S.12,13
4.3. Diagnostik.....	S.13-16
4.3.1. Histopathologische Diagnose.....	S.13
4.3.2. Lokalisation des Primärtumors.....	S.14
4.3.3. TNM-Klassifikation.....	S.14-16
4.4. Therapie.....	S.16-21
4.4.1. Chirurgische Therapie.....	S.17-20
4.4.2. Radiotherapie.....	S.20
4.4.3. Chemotherapie.....	S.21
4.5. Auftreten von Rezidiven bzw. Fernmetastasen.....	S.21-24
4.5.1. Auftreten eines ersten und zweiten Rezidivs (lokoregionär).....	S.22,23
4.5.2. Auftreten von Fernmetastasen.....	S.24

4.6. Zustand des Patienten bei der letzten Untersuchung.....	S.24,25
4.7. Risikofaktoren.....	S.25
4.8. Survival Hazard Rate (Kaplan-Meier-Kurven, Cox-Regression).....	S.25-31
4.8.1. Larynxkarzinome.....	S.25-27
4.8.2. Pharynxkarzinome.....	S.27,28
4.8.3. in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	S.28
4.8.4. in Abhängigkeit von der Therapieform.....	S.29-31
4.9. Rezidiv Hazard Rate (Kaplan-Meier-Kurven, Cox-Regression).....	S.32-37
4.9.1. Larynxkarzinome.....	S.32,33
4.9.2. Pharynxkarzinome.....	S.33,34
4.9.3. in Abhängigkeit vom T-Stadium.....	S.34
4.9.4. in Abhängigkeit von der Therapieform.....	S.35-37
5. Diskussion.....	S.38-43
6. Literaturverzeichnis.....	S.44-48
Appendix.....	S.49,50
Glossar.....	S.50,51
7. Danksagung.....	S.52
8. Curriculum vitae.....	S.53

1. Zusammenfassung

Die Daten der vorliegenden retrospektiven Studie wurden aus den Akten der Tumornachsorge der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten des Kantonsspitals Aarau (KSA) erfasst. Die Patienten wurden im Zeitraum zwischen 1995 – 2007 aufgrund einer Tumordiagnose im Bereich des Pharynx oder Larynx am KSA behandelt. Nach 2007 wurden keine Patienten mehr in die Studie eingeschlossen um einen minimalen Follow up von zwei Jahren zu gewährleisten. Es wurden 305 Patienten in die Studie eingeschlossen. Dabei überwog wie erwartet der Anteil der Männer mit 250 Patienten (82%) gegenüber von 55 Patientinnen (18%). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 60 (\pm 10,6) Jahren.

Ziel der Studie war es, den Behandlungserfolg in einem relativ uniformen (gleiches Spital, gleiche Lokalisationen) Patientengut anhand der Rezidiv- und der Sterberaten zu untersuchen und diese mit der Literatur von renommierten Tumorzentren zu vergleichen. Gleichzeitig wollten wir einen Vergleich zwischen der multimodalen und der unimodalen Therapie durchführen.

Betrachtet wurden verschiedene Kriterien der Tumorerkrankung wie histopathologischer Subtyp, Lokalisation des Primärtumors und Tumor-Stadium (TNM-Stadien I-IV). Je nach Tumorboardentscheid wurden die Patienten unterschiedlichen Behandlungsmethoden unterzogen (Chirurgie als unimodale Therapie, Radio-(chemo)-therapie, Chirurgie kombiniert mit adjuvanter Radiotherapie). Bei der Auswertung der gesammelten Daten interessierte uns vor allem: Wie viele der behandelten Tumorpatienten entwickelten im Laufe der Nachkontrolluntersuchungen ein Rezidiv, und wie sieht die Überlebensrate bei den verschiedenen Tumoren aus? Dazu wendeten wir bei der statistischen Auswertung die Kaplan-Meier-Kurven sowie zur Evaluation von prognostischen Faktoren die Cox-Regression an.

Die 5-Jahres-Überlebensrate zeigte eine starke Abhängigkeit vom T-Stadium des Tumors. Bekanntermassen sinkt die Überlebenschance der Patienten mit steigendem T-

Stadium (ausgedehnteres lokales Wachstum mit geringer Chance der vollständigen chirurgischen Resezierbarkeit, geringere Wirksamkeit der Radiotherapie aufgrund von hypoxischen Tumorarealen, grössere Wahrscheinlichkeit von Lymphknoten- und Fernmetastasen). So fand sich bei Tumoren des (Früh)-stadiums T1 und T2 eine krankheitsspezifische Überlebensrate (engl.: disease specific survival) von ~82%, beim Stadium T3 von ~72% und beim Stadium T4 von ~48%. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Rezidiven nach erfolgter Behandlung: Auch hier nahm das Risiko der Entstehung eines Rezidivs nach abgeschlossener Primärtherapie mit steigendem T-Stadium zu.

Vergleicht man den Erfolg der verschiedenen Therapieformen miteinander, so zeigt sich ein relativ eindeutiges Bild: Bei allen Tumorstadien zeigte die chirurgische Behandlung kombiniert mit Bestrahlung den grössten Erfolg. Hier stellt man die höchste Überlebensrate und die tiefste Rezidivrate fest. Des Weiteren zeigte sich, dass der Therapieerfolg der alleinigen Chirurgie und der Radiochemotherapie eine starke Ähnlichkeit aufweisen. Die schlechtesten Resultate fanden wir bei der Bestrahlung ohne adjuvante Chemotherapie. Hier fanden wir stets tiefe Überlebensraten und relativ hohe Rezidivraten. Auf Chemotherapie musste z.T. wegen Nebenwirkungen oder wegen Komorbiditäten des Patienten verzichtet werden.

2. Einleitung

2.1. Allgemeines

Maligne Tumoren des Pharynx und des Larynx gehören zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen der Kopf-Halsregion [1]. Zum allergrössten Teil handelt es sich hierbei um Plattenepithelkarzinome (ca. 90-95%), welche überwiegend durch exogene Noxen hervorgerufen werden [2]. Die wesentlichen, eine Krebsentstehung begünstigenden Noxen von Larynx- und Pharynxkarzinomen sind erhöhter Konsum von Alkohol (v.a. hochprozentige Spirituosen) und das Rauchen [3]. Bekannterweise ist übermässiger Alkoholkonsum oft mit

Nikotinabusus kombiniert und umgekehrt. Für die Krebsentstehung haben gleichzeitiger Alkohol- und Nikotinkonsum zudem nicht nur einen addierenden, sondern vielmehr einen potenzierenden Effekt [4]. In unserer Studie fanden wir bei 230 (75,5%) von den 305 Patienten einen regelmässigen Tabak- und/oder Alkoholkonsum. Die ätiologische Rolle des Human Papilloma Virus (HPV) bei der Entstehung dieser Karzinome ist für Tonsillenkarcinome und Plattenepithelkarzinome des Zungengrundes nachgewiesen. Daneben ist auch gastroösophagealer Reflux (engl.: GERD) ein anerkannter Risikofaktor für das Larynxkarzinom und das seltene Plummer-Vinson-Syndrom für postkrikoidale Pharynxkarzinome.

Von Karzinomen des Larynx und des Pharynx sind vor allem Personen ab dem 55. Lebensjahr betroffen [2].

Für die Behandlung von Tumoren im Bereich des Pharynx und Larynx gibt es verschiedene Therapiemethoden. Am häufigsten sind die kombinierte Radiochemotherapie, die alleinige Bestrahlung oder die chirurgische Resektion kombiniert mit adjuvanter Bestrahlung. Bei den chirurgischen Eingriffen sind dies unter anderem die Laryngektomie (partiell oder total), die (partielle) Pharyngektomie oder die Pharyngolaryngektomie mit entsprechender Rekonstruktion [5], häufig ist bei kleinen Tumoren aber schon eine einfache Tumorsektion (z.B. mit dem CO₂ Laser) ausreichend [6].

Trotz grösster internationaler Anstrengungen hat sich die Überlebensrate in den letzten Jahren nicht wesentlich verbessert oder zeigte in einzelnen grösseren Studien sogar eine Verschlechterung in den 90er Jahren [7].

Anatomische Voraussetzungen:

Der **Pharynx** (Rachen) ist ein fibro-muskulärer schlauchförmiger Raum, welcher von der Schädelbasis bis zum oberen Ösophagusmund reicht und mit einer Schleimhaut ausgekleidet ist. Er wird anatomisch und klinisch in drei Abschnitte unterteilt:

- *Epipharynx* (Nasopharynx oder pars nasalis pharyngis): nach ventral durch die Choanen mit den Nasenhaupthöhlen verbunden. Die distale Begrenzung bildet eine virtuelle horizontale Ebene auf Höhe des harten Gaumens.
- *Oropharynx* (Mesopharynx oder pars oralis pharyngis): durch die linea terminalis des Zungenkörpers und die vorderen Gaumenbögen von der Mundhöhle abgegrenzt. Die untere Begrenzung bildet eine virtuelle horizontale Ebene auf Höhe des Zungenbeins (Os hyoideum).
- *Hypopharynx* (Laryngopharynx oder pars laryngea pharyngis): führt nach kaudal in den Larynx und von dort in die Luftröhre sowie daran vorbei in die Speiseröhre. Die untere Begrenzung bildet der Ösophagusmund oder M. cricopharyngeus; dazu gehörige Anteile sind: Postkrikoidregion, Sinus piriformes, sowie Pharynxseiten- und -hinterwand.

Der **Larynx** (Kehlkopf) bildet als Teil des Atemtrakts den Übergang vom Pharynx zur Luftröhre. Aufgebaut ist der Larynx aus drei grossen Knorpeln, dem Schildknorpel (cartilago thyroidea), dem Ringknorpel (cartilago cricoidea) und dem Kehldeckel (epiglottis) sowie den zwei kleineren Stellknorpeln (cartilagine arytaenoideae).

Der Kehlkopf hat zwei Hauptfunktionen:

- Schutz der Luftröhre vor Speisestücken (Aspiration), indem beim Schlucken der Kehlkopf nach vorne oben gezogen und damit mit dem Kehldeckel passiv verschlossen wird.
- Regulation der Atemluft durch die Stimmlippen und Erzeugung der Stimme durch Schwingungen.

Die Standardmethoden des HNO-Arztes zur klinischen Untersuchung des Pharynx und des Larynx sind die Spiegelung und die Endoskopie. Gerade bei der Tumorbeurteilung werden heute routinemässig bildgebende Verfahren wie Ultraschall (US), Computer (CT) - und Magnetresonanztomographie (MRI) angewendet. Auch gewinnt das PET

(Positronenemissionstomographie) immer mehr an Bedeutung, da sie neben den morphologischen Aussagen auch zusätzliche Informationen über den Glukose-Metabolismus erlaubt; dies ist vor allem bei stark veränderten, vernarbten Lokalisationen hilfreich (z.B. Zustand nach Voroperation oder Bestrahlung) [8-10].

2.2. Inzidenz

2.2.1. Malignome des Pharynx und der Mundhöhle*

Männer: In der Schweizer Bevölkerung erkranken pro Jahr zwischen 600–700 Männer an einem Mundhöhlen- bzw. Pharynxkarzinom. Etwa 4% aller bösartigen Tumore liegen im Mund-Rachenraum.

Frauen: In der weiblichen Bevölkerung der Schweiz erkranken pro Jahr zwischen 200-300 Personen an einem Mundhöhlen- bzw. Pharynxkarzinom. Hier sind knapp 2% aller bösartigen Tumore im Mund-Rachenraum gelegen.

*Die in der Schweiz publizierten Daten vermischen Mundhöhlen- und Pharynxkarzinome, die sowohl ätiologisch und auch bezüglich Prognose schlecht vergleichbar sind. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Pharynxkarzinome von den Publizierten Daten $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ ausmachen (also ungefähr 200 Pharynxkarzinome bei Männern und ungefähr 70 bei Frauen). In diesem Zusammenhang zu erwähnen ist auch der Umstand, dass in der Schweiz kein nationales Krebsregister existiert wie es z.B. in den USA und in Kanada bereits seit langer Zeit der Fall ist. Eine solche nationale Datenbank, womit sich Studien schnell und unkompliziert realisieren liessen, stellt nach wie vor ein grosses Manko dar [11].

2.2.2. Malignome des Larynx

Männer: 200-250 Männer in der Schweiz erkranken im Durchschnitt pro Jahr an einem Karzinom des Larynx. Etwa 1,5% aller Tumoren sind im Larynx lokalisiert.

Frauen: 20-50 Frauen erkranken im Durchschnitt pro Jahr an einem Larynxkarzinom. Etwa 0,2% aller bösartigen Tumore liegen im Larynx.

	Neue Fälle pro Jahr (Jahresdurchschnitt) (Prozentuale Verteilung)				
	1986	1990	1994	1998	2002
Männer					
Mundhöhle & Pharynx	615 (4.3%)	656 (4.4%)	675 (4.2%)	676 (3.9%)	715 (3.8%)
Larynx	233 (1.6%)	216 (1.4%)	241 (1.5%)	240 (1.4%)	219 (1.2%)
Frauen					
Mundhöhle & Pharynx	171 (1.4%)	224 (1.7%)	248 (1.8%)	274 (1.8%)	296 (1.9%)
Larynx	24 (0.2%)	30 (0.2%)	33 (0.2%)	40 (0.3%)	33 (0.2%)

2.3. Mortalität

Pro Jahr sterben in der Schweiz etwa 250-300 Männer und 50-100 Frauen an den Folgen eines Karzinoms der Mundhöhle und des Pharynx.

Beim Larynxkarzinom sind es etwa 50-100 Todesfälle jährlich bei Männern und ungefähr 10 Todesfälle bei Frauen.

	Todesfälle pro Jahr (Jahresdurchschnitt) (Prozentuale Verteilung)				
	1986	1990	1994	1998	2002
Männer					
Mundhöhle & Pharynx	273 (3.3%)	276 (3.3%)	254 (3.0%)	273 (3.2%)	263 (3.1%)
Larynx	101 (1.2%)	101 (1.2%)	79 (0.9%)	78 (0.9%)	79 (0.9%)
Frauen					
Mundhöhle & Pharynx	71 (1.1%)	77 (1.1%)	78 (1.1%)	85 (1.3%)	91 (1.3%)
Larynx	8 (0.1%)	15 (0.2%)	11 (0.2%)	13 (0.2%)	11 (0.2%)

2.4. Ätiologie

Die Inzidenz der Plattenepithelkarzinome des Pharynx und des Larynx sind grösstenteils zweifelsfrei durch exogene Noxen wie Tabak und Alkohol bestimmt. Es wird angenommen, dass weltweit ca. 41% dieser Tumoren bei Männern und 15% bei den Frauen mit Tabak- und/oder Alkoholkonsum assoziiert sind. Auch immunsupprimierte Patienten unterliegen einem erhöhten Risiko, an einem Karzinom des Pharynx bzw. Larynx zu erkranken [12]. Des Weiteren gibt es aber auch eine Vielzahl gewerblicher Noxen (Russ, Teer, Nickel oder Asbest), welche eine karzinogene Potenz bei der Entstehung von Larynx- und Pharynxkarzinomen besitzen [13].

Weitere Faktoren, welche das Risiko einer malignen Schleimhautveränderung im Bereich des Larynx oder des Pharynx erhöhen, sind das Epstein-Barr-Virus (EBV) sowie Humane Papilloma-Viren (HPV), welche erst seit kürzerer Zeit als ätiologischer Faktor anerkannt wurden [12, 14]; im Vergleich zu Nordamerika, wo die Inzidenz der HPV-positiven Karzinome bei Männern die der Frauen übersteigt, ist diese in Europa noch nicht untersucht.

3. Patienten und Methodik

Ziel unserer Untersuchung war es, den Behandlungserfolg in einem grossen Patientengut anhand der Rezidiv- und der Sterberaten zu untersuchen und diese mit der Literatur von renommierten Zentren zu vergleichen. Ausserdem wollten wir untersuchen, ob die multimodale Therapie (Chirurgie + adjuvante Radio-(chemo)-therapie) gegenüber der unimodalen Therapie (Chirurgie, Radiotherapie) Vorteile aufweist, was wir aufgrund der aktuellen Literatur erwarten würden [15].

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse der Krankengeschichten von 305 Patienten, welche an einem Malignom des Epi-, Oro- oder Hypopharynx bzw. Larynx erkrankt waren und im Zeitraum zwischen 1995 und 2007 (13 Jahre) am Kantonsspital Aarau behandelt wurden.

Ausschlusskriterien waren Patienten mit gleichzeitiger Diagnose von Zweitkarzinomen ausserhalb der erwähnten Primärtumorregionen oder Patienten mit Erstdiagnose in einem auswärtigen Spital.

Die Datenerhebung aufgrund der Krankenakten erfolgte von April 2007 bis Oktober 2008 am Kantonsspital Aarau. Sie wurden anonymisiert in die Datenbank aufgenommen. Die Auswahl der Krankenakten richtete sich nach untersuchungsrelevanten Diagnosen.

Bei den Patientendaten wurden demographische Daten wie das Geschlecht sowie das Alter der Patienten erfasst. Hinsichtlich der Erkrankung wurde anhand der histopathologischen Diagnose festgehalten, um welche Art des Tumors es sich handelte (Plattenepithelkarzinom gut/mässig/schlecht differenziert, Sarkom, Lymphom oder anderes Malignom). Metastasen von anderen Tumoren, in-situ-Karzinome (CIS) oder Dysplasien wurden in der Studie nicht eingeschlossen. Ausserdem wurde die Lokalisation des Primärtumors sowie dessen Tumorklassifikation nach TNM-Kriterien (AJCC/UICC 7th edition, 2009) dokumentiert. In Einzelfällen war das Tumorstadium in der Krankengeschichte nicht festgehalten und wurde dann post hoc anhand der vorhandenen Angaben aus Histopathologie und der Panendoskopie¹⁾ festgelegt.

Zur Behandlungsmethode wurde dokumentiert, welche Ersttherapie angewandt wurde und zu welchem Zeitpunkt diese Behandlung stattfand. Bei den einzelnen Behandlungen wurde bei der Radio- bzw. Chemotherapie die Art (primär, neoadjuvant, adjuvant) sowie die Absicht der Behandlung (kurativ, palliativ) berücksichtigt. Bei chirurgischer Behandlung wurde die Operationsart festgehalten und ob die Schnittränder nach der Erstoperation positiv waren (Resektion nicht im Gesunden = R1 = Resektatränder<5mm). Bei positiven Schnitträndern wurde auch untersucht, ob eine Reoperation stattfand.

Das Behandlungsergebnis wurde anhand des Auftretens von Erst- bzw. Zweitrezidiven, Fernmetastasen wie auch anhand der Überlebenszeit nach Diagnosestellung und Todesursache bei verstorbenen Patienten dokumentiert. Die Zeitintervalle bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Anhand der letzten Nachkontrolle wurde der aktuelle Zustand des Patienten dokumentiert (siehe Appendix).

4. Ergebnisse

4.1. Anzahl und Verteilung der an malignen Tumoren erkrankten Patienten

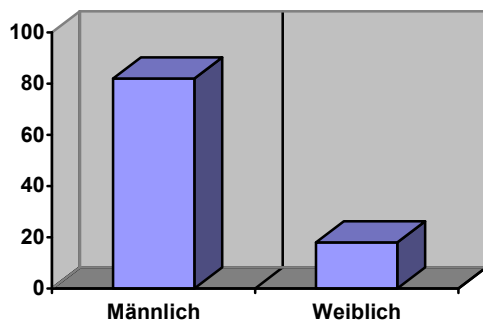
Das zur Verfügung stehende Auswertungskollektiv erstreckte sich auf 305 Patienten. Diese 305 Patienten verteilten sich auf die untersuchungsrelevanten Malignomdiagnosen wie folgt: Die grössten Gruppen bildeten die Oropharynxkarzinome mit 110 Patienten (36,1%) sowie die Larynxkarzinome mit 109 Patienten (35,7%). Bei den Larynxtumoren wurde unterteilt in die vier verschiedenen Regionen *glottisch* (57 Patienten; 18,7%), *supraglottisch* (34 Patienten; 11,1%), *subglottisch* (2 Patienten; 0,7%) und *transglottisch* (16 Patienten; 5,2%). Darauf folgte die Gruppe der malignen Hypopharynxtumoren mit 43 Patienten (14,1%). Relativ selten vertreten waren Patienten mit malignen Tumoren des Epipharynx mit nur 7 Fällen (2,3%) sowie 9 Patienten (3,0%), bei welchen mehrere Regionen des Pharynx oder Larynx betroffen waren. Bei 27 Patienten (8,8%) war die primäre Tumorlokalisation entweder auf mehrere Unterregionen ausgedehnt oder diese ging nicht exakt aus den Akten hervor.

4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Das Alter der Patienten erstreckte sich von 22 bis zu 91 Jahren. Im Mittel (Median) waren die Patienten 60,15 Jahre alt (Standardabweichung: $\pm 10,6$ Jahre).

Geschlechtsverteilung: 250 (82,0%) Männer und 55 (18,0%) Frauen (Abb. 1).

Abbildung 1: Geschlechterverteilung aller untersuchten Patienten



4.3. Diagnostik

4.3.1. Histopathologische Diagnose

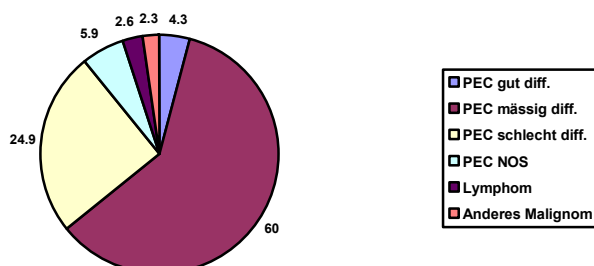
Die Diagnostik zur Verifizierung der Tumorerkrankung wurde mittels Biopsie und darauf folgender histopathologischer Untersuchung durchgeführt.

Die histopathologische Diagnose zeigte folgende Aufteilung: 290 Patienten (95,1%) mit Plattenepithelkarzinomen (PEC), davon 183 Patienten (60,0%) mit mässig differenziertem PEC, 76 Patienten (24,9%) mit schlecht differenziertem PEC, 13 Patienten (4,3%) mit gut differenziertem PEC und PEC NOS („not otherwise specified“) bei 18 Patienten (5,9%).

8 Patienten mit einem Lymphom (2,6%). Die restlichen 7 Patienten (2,3%) litten unter einem andern Malignom (Abb. 2).

Abbildung 2: Häufigkeiten der verschiedenen Tumorarten nach histopathologischer Diagnose;

PEC = Plattenepithelkarzinom; diff. = differenziert; NOS = not otherwise specified



4.3.2. Lokalisation des Primärtumors

Die häufigsten Primärtumore finden sich im Oropharynx bei 110 Patienten (36,1%) und in der Glottisregion des Larynx bei 57 Patienten (18,7%) (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1:

Häufigkeiten der histopathologischen Diagnosen.

Lokalisation	Häufigkeit (%)
Larynx, glottisch	57 (18,7)
Larynx, supraglottisch	34 (11,1)
Larynx, subglottisch	2 (0,7)
Larynx, transglottisch	16 (5,2)
Epipharynx	7 (2,3)
Oropharynx	110 (36,1)
Hypopharynx	43 (14,1)
Tumor betrifft mehrere Regionen des Pharynx oder Larynx	9 (3,0)
Total	278 (100)

bei 27 der 305 Patienten waren entweder mehrere der beschriebenen Regionen betroffen oder die Lokalisation war aus der Krankenakte nicht eindeutig ersichtlich

4.3.3. TNM-Klassifikation

Bei den Patienten wurde im Normalfall prätherapeutisch ein Tumor-„staging“²⁾ nach TNM-Kriterien durchgeführt. Bei einigen wenigen Patienten konnte auch retrospektiv („post-hoc“) keine solche Klassifizierung durchgeführt werden.

T-Stadium: Von den total 305 Patienten konnte bei 296 eine Klassifizierung des T-Stadiums durchgeführt werden. Von diesen 296 Patienten wurden 54 Patienten (17,7%) mit T1, 103 Patienten (33,8%) mit T2, 73 Patienten (23,9%) mit T3 und 43 Patienten (14,1%) mit T4 klassifiziert. Insgesamt 23 Patienten (7,5%) erhielten das Stadium T0 bei CUP³⁾ (vgl. Tab. 2).

N-Stadium: Bei 293 von den total 305 Patienten konnte eine Klassifizierung des N-Stadiums durchgeführt werden. Die Resultate sehen hier wie folgt aus: Bei 135 Patienten (44,3%) waren noch keine Lymphknoten befallen, hatten also

das Stadium N0. 31 Patienten (10,2%) wurden mit N1 klassifiziert, 34 Patienten (11,1%) mit N2a, 52 Patienten (17,0%) mit N2b, 27 Patienten (8,9%) mit N2c und 14 Patienten (4,6%) mit N3. Bei 12 Patienten konnte keine N-Klassifizierung durchgeführt werden. Insgesamt zeigte sich eine relativ grosse Anzahl von Patienten ohne befallene Lymphknoten.

Die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Lymphknotenstadium ($\geq 2a$) belief sich auf immerhin 41,6% (vgl. Tab. 3).

M-Stadium: Von den total 305 Patienten wurde bei 294 Patienten eine Untersuchung auf Fernmetastasen (M-Staging) durchgeführt. Hiervon wurden bei 290 Patienten (95,1%) keine Fernmetastasen festgestellt, sie wurden also als M0 klassifiziert. Bei nur 4 Patienten (1,3%) wurden vor Beginn der Primärtherapie Fernmetastasen entdeckt. Auch hier konnte bei 11 Patienten (3,6%) keine Klassifizierung durchgeführt werden (unklare Datenlage).

Tabelle 2:

Häufigkeitsverteilung der T-Stadien. T2 mit 33,8% am häufigsten.

Neun Patienten waren insgesamt nicht klassifizierbar.

T-Stadium	Häufigkeit (%)
T1	54 (17,7)
T2	103 (33,8)
T3	73 (23,9)
T4	43 (14,1)
T0 bei CUP	23 (7,5)
gesamt	296 (97,0)
nicht klassifizierbar	9 (3,0)

Tabelle 3:

Häufigkeitsverteilung der N-Stadien. N0 mit 44,3% am häufigsten.

Zwölf Patienten waren nicht klassifizierbar.

N-Stadium	Häufigkeit (%)
N0	135 (44,3)
N1	31 (10,2)
N2a	34 (11,1)
N2b	52 (17,0)
N2c	27 (8,9)
N3	14 (4,6)
gesamt	293 (96,1)
nicht klassifizierbar	12 (3,9)

4.4. Therapie

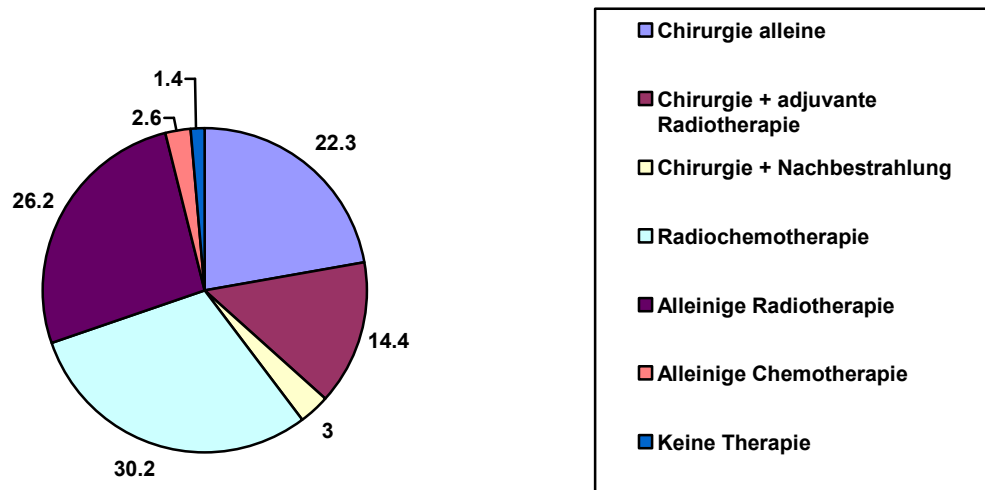
Bei 301 der total 305 Patienten wurde eine Therapie durchgeführt. Von diesen 301 Personen wurden 121 (39,7%) operativ behandelt: 68 (22,3%) wurden einer rein chirurgischen Behandlung unterzogen, 44 (14,4%) erhielten Chirurgie mit geplanter adjuvanter Radiotherapie und 9 Patienten (2,9%) wurden nach der Operation noch zusätzlich bestrahlt, obwohl dies anlässlich der primären Therapieplanung nicht vorgesehen war.

Die nicht-chirurgisch behandelten Patienten teilen sich wie folgt auf: 92 (30,2%) wurden mit kombinierter Radiochemotherapie behandelt, 80 Patienten (26,2%) wurden einer reinen Bestrahlung unterzogen und 8 Patienten (2,6%) erhielten eine reine (meist palliative) Chemotherapie. 4 Personen (1,4%) wurden nicht therapiert (Gründe: Alter, Ablehnung des Patienten).

Die Behandlungsabsicht war bei 284 Patienten (93,1%) kurativ, und bei 17 Patienten (5,6%) entschied man sich für eine palliative Behandlung. Bei 4 Patienten war die Behandlungsintention nicht eindeutig festgehalten (Abb. 3).

Abbildung 3:

Wie wurden die Patienten behandelt? Zirka 51% der Patient erhielten eine uni-, 48% eine multimodale Therapie.



4.4.1. Chirurgische Therapie

Im Rahmen der chirurgischen Eingriffe zur Behandlung der Malignome wurden unterschiedliche Vorgehensweisen angewendet. Entscheidend für die Wahl der jeweiligen Operation waren die Lokalisation des Tumors, dessen Grösse und der Lymphknotenstatus. So wurde bei ähnlichen Therapieerfolgen von den Patienten mit Larynxkarzinomen die organerhaltende Radio-(chemo-)therapie eher bevorzugt (Tab. 4). Patienten mit sehr fortgeschrittenen Tumoren wurden tendenziell eher einer Radiochemotherapie unterzogen oder nur palliativ behandelt.

Tabelle 4:

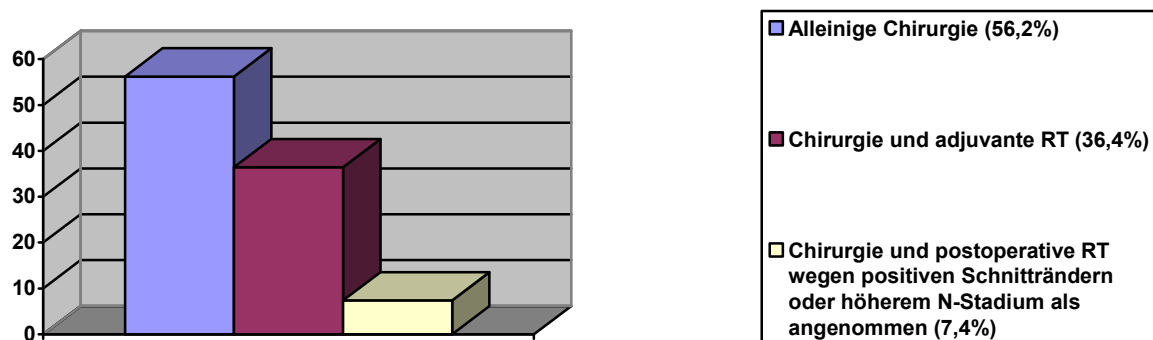
Art der chirurgischen Behandlung:

Bei insgesamt 50 Patienten war eine grössere chirurgische Intervention nötig (totale Laryngektomie, Teillaryngektomie, Pharyngolaryngektomie, Rekonstruktion mit freiem oder gestieltem Lappen, partielle Pharyngektomie).

Art der Operation	Anzahl Patienten (%)
Keine chirurgische Behandlung	182 (59,7)
Einfache Tumorresektion	38 (12,5)
Teillaryngektomie	16 (5,2)
Neck Dissektion als alleinige Therapie bei CUP	16 (5,2)
Resektion mit dem Laser	14 (4,6)
OP unter Verwendung eines freien Lappens	13 (4,3)
Totale Laryngektomie	12 (3,9)
OP unter Verwendung eines gestielten Lappens	7 (2,3)
Pharyngolaryngektomie	3 (1,0)
Partielle Pharyngektomie	1 (0,3)
Total	302 (99,0)
fehlende Angaben	3 (1,0)
Gesamt	305 (100)

Wie bereits unter 4.4. erwähnt, entschied man sich bei 121 Patienten für einen operativen Eingriff. Hiervon wurden 68 Patienten (56,2%) allein chirurgisch behandelt. 44 Patienten (36,4%) wurden postoperativ bestrahlt, wobei diese adjuvante Radiotherapie schon in der Therapiebesprechung so geplant wurde. 9 Patienten (7,4%) wurden einer postoperativen Nachbestrahlung unterzogen, da sich in der postoperativen histologischen Aufarbeitung des Primärtumors positive Schnittträger oder in den Lymphknoten ein höheres Stadium als angenommen (>N1) zeigte (Abb. 4).

Abbildung 4: Art der chirurgischen Therapie: alleine chirurgisch bei 68 Patienten.



Auch bei der Wahl der durchgeführten Operationsart gab es grosse Unterschiede, wobei auch hier Tumorlokalisation und Tumorgrosse bzw. -stadium hauptausschlaggebend waren. 121 Patienten (39,7%) wurden operiert gegenüber 182 Patienten (60,3%) Nicht-operierten.

Das entfernte Gewebe wurde histologisch untersucht und die Schnittränder beurteilt. Von den 121 operierten Patienten wurden bei 42 Patienten die Schnittränder als frei von malignem Gewebe beurteilt, bei 22 Patienten waren die Schnittränder positiv und bei 20 Patienten knapp im Gesunden, der Abstand zum malignen Gewebe war hier also kleiner als 0,5 mm. Bei 37 Patienten war keine Beurteilung über die Lage der Schnittränder zu finden (Tab. 5).

Tabelle 5:

Schnittrandbeurteilung

Beurteilung der Schnittränder	Anzahl Patienten (%)
Keine Chirurgie	184 (60,3)
Schnittränder nicht beschrieben	37 (12,1)
Schnittränder positiv	22 (7,2)
Schnittränder frei	42 (13,8)
Schnittränder knapp im Gesunden	20 (6,6)
Gesamt	305 (100,0)

Bei 5 der 22 Patienten, bei welchen die Schnittränder positiv waren, entschied man sich für eine zweite Operation, um das restliche Gewebe zu entfernen. Die meisten Patienten, welche nicht ein zweites Mal operiert wurden, wurden im Rahmen der Primärtherapie schon einer adjuvanten Radiotherapie unterzogen. Wahrscheinlich aus diesem Grund entschied man sich gegen eine Reoperation.

Die mittlerweile an einigen grösseren Tumorzentren durchgeführte Sentinel-Lymphknoten-Biopsie [16] wurde in Aarau nicht angewendet.

4.4.2. Radiotherapie

Eine Grosszahl der Patienten wurde einer Radiotherapie unterzogen, sei dies als alleinige Therapie oder in Kombination mit einem chirurgischen Eingriff (adjuvante Therapie⁴⁾). Tabelle 6 zeigt, in welcher Absicht die Radiotherapie bei wie vielen Patienten angewendet wurde.

Tabelle 6:

Art der durchgeführten Radiotherapie

Absicht der Radiotherapie	Anzahl Patienten (%)
Primärtherapie	174 (57,0)
Adjuvante RT	49 (16,1)
Neoadjuvante RT	1 (0,3)
Keine RT	78 (25,6)
Total	302 (99,0)
Fehlende Angaben	3 (1,0)
Gesamt	305 (100)

4.4.3. Chemotherapie

Bei 192 (63,0%) der in der Studie eingeschlossenen Patienten kam keine Chemotherapie zur Anwendung. 110 Patienten (36,0%) wurden einer Chemotherapie unterzogen, wobei diese Therapieform bei 95 Patienten (31,1%) als Primärtherapie diente, entweder als alleinige Therapie oder in Kombination mit einer Bestrahlung. Bei nur 8 Patienten (2,6%) kam die Chemotherapie adjuvant bzw. bei 2 Patienten (0,7%) neoadjuvant zum Einsatz. Bei 5 Patienten (1,6%) diente die Chemotherapie zur palliativen Behandlung (Tab. 7).

Tabelle 7:

Art der Chemotherapie: Insgesamt 110 Patienten (36%) wurden chemo-therapeutisch behandelt.

Absicht der Chemotherapie	Anzahl Patienten (%)
Keine Chemotherapie	192 (63,0)
Primärtherapie in Kombination mit RT	95 (31,1)
Adjuvante Chemotherapie in Kombination mit RT	8 (2,6)
Neoadjuvante Chemotherapie	2 (0,7)
Palliativ	5 (1,6)
Total	302 (99,0)
Fehlende Angaben	3 (1,0)
Gesamt	305 (100)

Wurde die Chemotherapie zusammen mit einer Bestrahlung angewendet, handelte es sich meistens um Cisplatin im Sinne eines „Radiosensitizers“.

Die sogenannte Immuntherapie mittels Antikörper (z.B. Cetuximab, Erbitux®) [17] wurde im beobachteten Zeitraum noch nicht angewandt.

4.5. Auftreten von Rezidiven bzw. Fernmetastasen

In der Studie wurde festgehalten, wann und wo ein erstes bzw. auch ein zweites Rezidiv entstand und auch, wie viele Patienten Fernmetastasen entwickelten.

4.5.1. Auftreten eines ersten und zweiten Rezidivs

166 (54,4%) aller in der Studie aufgenommenen Patienten blieben nach erfolgter Therapie bis zum Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle rezidivfrei. 139 Patienten (45,6%) entwickelten im Laufe der weiteren Nachkontrollen (Tumornachsorge) ein Rezidiv. Diese Rezidive wurden nach ihrer Lokalisation unterteilt in lokale, regionale und Fernrezidive (=Fernmetastasen). 54,7% der aufgetretenen Rezidive waren lokal, das heisst sie traten an der Stelle des Primärtumors auf. 20,2% fanden sich in regionalen Lymphknoten und 19,4% waren Fernrezidive. 6 der 139 von einem Rezidiv betroffenen Patienten (4,3%) litten unter lokalen UND regionalen Rezidiven und bei 2 Patienten (1,4%) handelte es sich um einen unabhängig entstandenen Zweittumor.

In unserer Studie wird nicht näher darauf eingegangen, wie die aufgetretenen Rezidive weiterbehandelt wurden. Es wurde lediglich untersucht, bei wie vielen Patienten ein zweites Rezidiv auftrat. Dies war bei 53 Patienten (17,4%) der Fall, d.h. 38,1% der Patienten mit Erstrezidiv entwickelten zu einem späteren Zeitpunkt ein erneutes Rezidiv. Auch hier wird unterteilt in lokale (32,1%), regionale (26,4%) und Fernrezidive (37,7%) (Tab. 8 und Tab. 9).

Tabelle 8:

Häufigkeit von Erst- bzw. Zweitrezidiven

	Anzahl Patienten (%) mit Erstrezidiv	Anzahl Patienten (%) mit Zweitrezidiv
Nicht vorhanden	166 (54,4)	252 (82,6)
Vorhanden	139 (45,6)	53 (17,4)

Tabelle 9:

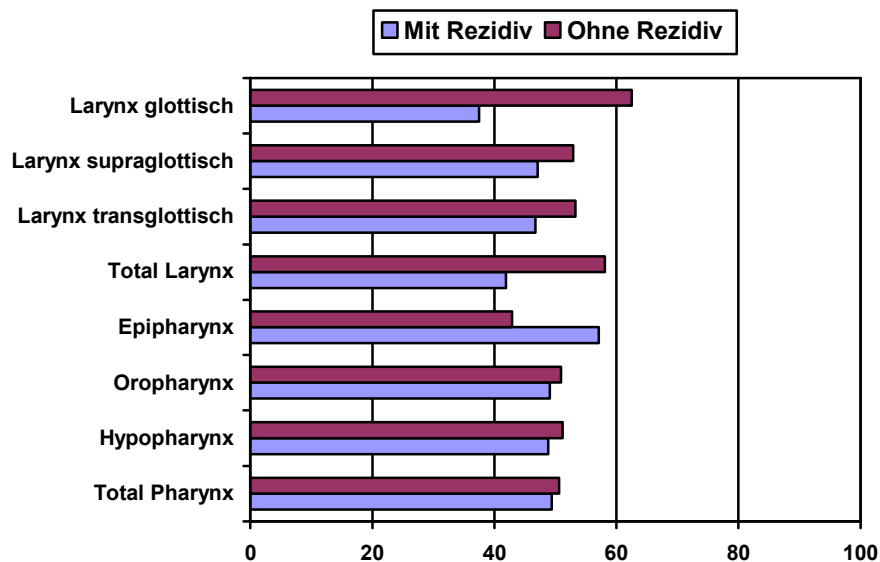
Lokalisation und Häufigkeit von Erst- bzw. Zweitrezidiven.

Lokalisation des Rezidivs	Anzahl Patienten (%) mit 1. Rezidiv	Anzahl Patienten (%) mit 2. Rezidiv
Lokal	76 (54,7)	17 (32,1)
Regional	28 (20,1)	14 (26,4)
Fernmetastasen	27 (19,4)	20 (37,7)
Lokal UND regional	6 (4,3)	2 (3,8)
Zweitumor	2 (1,4)	
Total	139 (100)	53 (100)

Diese Variablen müssen mit Vorsicht beurteilt werden, da wir es mit sehr unterschiedlichen Beobachtungszeiten zu tun haben.

Das Auftreten der Rezidive ist in Abbildung 5 nach ihrer Lokalisation aufgeschlüsselt.

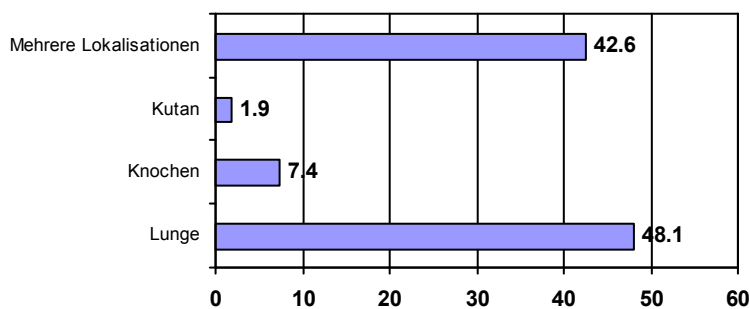
Abbildung 5: Häufigkeit von Rezidiven unterteilt nach Lokalisation des Primärtumors



4.5.2. Auftreten von Fernmetastasen

Bei 54 (17,7%) der 305 Patienten stellte man im Laufe der Nachkontrollen das Auftreten von Fernmetastasen fest. Bei 26 Patienten (48,1%) war die Lunge, bei 4 Patienten (7,4%) die Knochen und bei einem Patienten (1,9%) die Haut betroffen. Bei 23 Patienten (42,6%) waren mehrere Organe betroffen (Abb. 6). Lebermetastasen traten immer gemeinsam mit Metastasen an anderer Lokalisation auf.

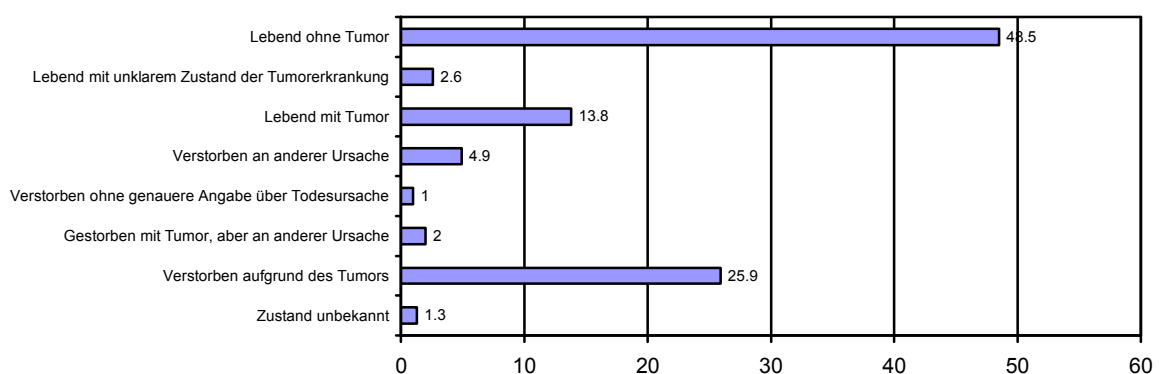
Abbildung 6: Lokalisation von Fernmetastasen



4.6. Zustand des Patienten bei der letzten Untersuchung

Alle Patienten wurden nach Beendigung der Therapie für insgesamt 5 Jahre einer regelmässigen Verlaufskontrolle (Tumornachsorge; follow-up) unterzogen. Je nach Schweregrad der Tumorerkrankung wurden unterschiedliche Intervalle gewählt. Bei der Erhebung der Daten wurde die unterschiedliche Beobachtungszeit aber nicht berücksichtigt, weshalb auch hier eine gewisse Unsicherheit besteht (Abb. 7).

Abbildung 7: Patientenzustand bei letzter Untersuchung (Angaben in %)



Von den 305 in die Studie einbezogenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung 196 Patienten (64,3%) noch am Leben, 109 Patienten (35,7%) waren verstorben.

4.7. Risikofaktoren

Als letztes Kriterium wurden mögliche Risikofaktoren festgehalten, wobei wir uns in dieser Studie auf die relevantesten Risikofaktoren Zigaretten- und Alkoholkonsum beschränkt haben. Die Bestimmung anderer Risikofaktoren wie HPV, EBV, Reflux wurde in den Krankengeschichten nicht festgehalten.

Wie anzunehmen war, zeigten ein Grossteil der Patienten einen erheblichen Nikotin- und/oder Alkoholabusus. Die Tabelle 10 soll zeigen, wie viele Patienten die erwähnten Risikofaktoren zu sich nahmen.

Tabelle 10:

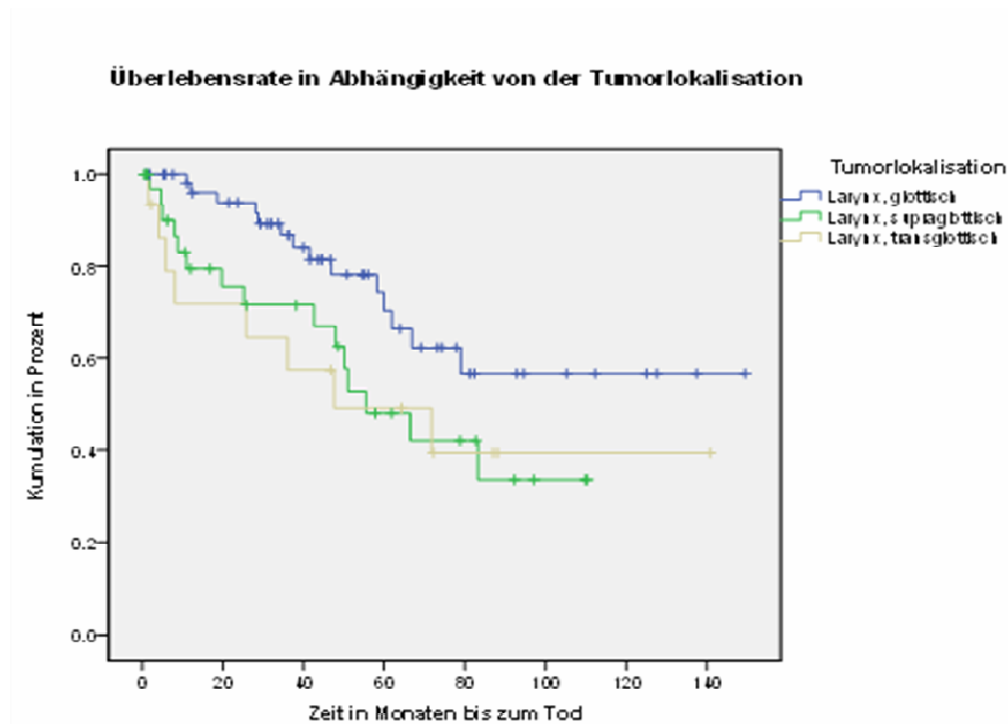
Häufigkeit der wichtigsten Risikofaktoren Nikotinabusus und Alkoholabusus

Risikofaktor	Anzahl Patienten (%)
Keine Risikofaktoren angegeben	75 (24,5)
Ausschliesslich Nikotinabusus	99 (32,5)
Ausschliesslich (starker) Alkoholabusus	7 (2,3)
Mehrere (v.a. Nikotin- und Alkoholabusus)	124 (40,7)
Gesamt	305 (100)

4.8. Survival Hazard Rate⁵⁾

4.8.1. Larynxkarzinome

Vergleicht man die „survival hazard rate“ der unterteilten Larynxkarzinome (glottisch /subglottisch/transglottisch) miteinander, so kann man feststellen, dass kein signifikanter Unterschied vorhanden ist. Die zwei Fälle mit subglottischem Larynxkarzinom wurden nicht berücksichtigt.



Von den insgesamt 55 Fällen (18%) mit glottischem Larynxkarzinom verstarben während der Nachkontrolluntersuchungen 14 Patienten (25,5%), wobei 10 Patienten (18,2%) der Tumorerkrankung erlagen. Die restlichen 4 Patienten starben an anderer Ursache („dead without disease“). 41 Patienten (74,5%) sind noch am Leben. Die mediane Zeit bis zum Tod konnte bei dieser Patientengruppe nicht berechnet werden, da es zu viele „zensurierte“ Fälle gibt.

Bei 33 Patienten (10,8%) wurde anfänglich ein supraglottisches Larynxkarzinom diagnostiziert. Von diesen 33 Personen verstarben 15 Personen (45,5%) im Laufe der Nachkontrolluntersuchungen. Bei 10 Personen (30,3%) war die Tumorerkrankung die Todesursache, 4 Personen starben an anderer Ursache („dead without disease“). 18 der 33 Patienten sind noch am Leben, also 54,5%. Die mediane Zeit (95% CI) bis zum Tod betrug hier 56 (34-77) Monate oder 4,7Jahre.

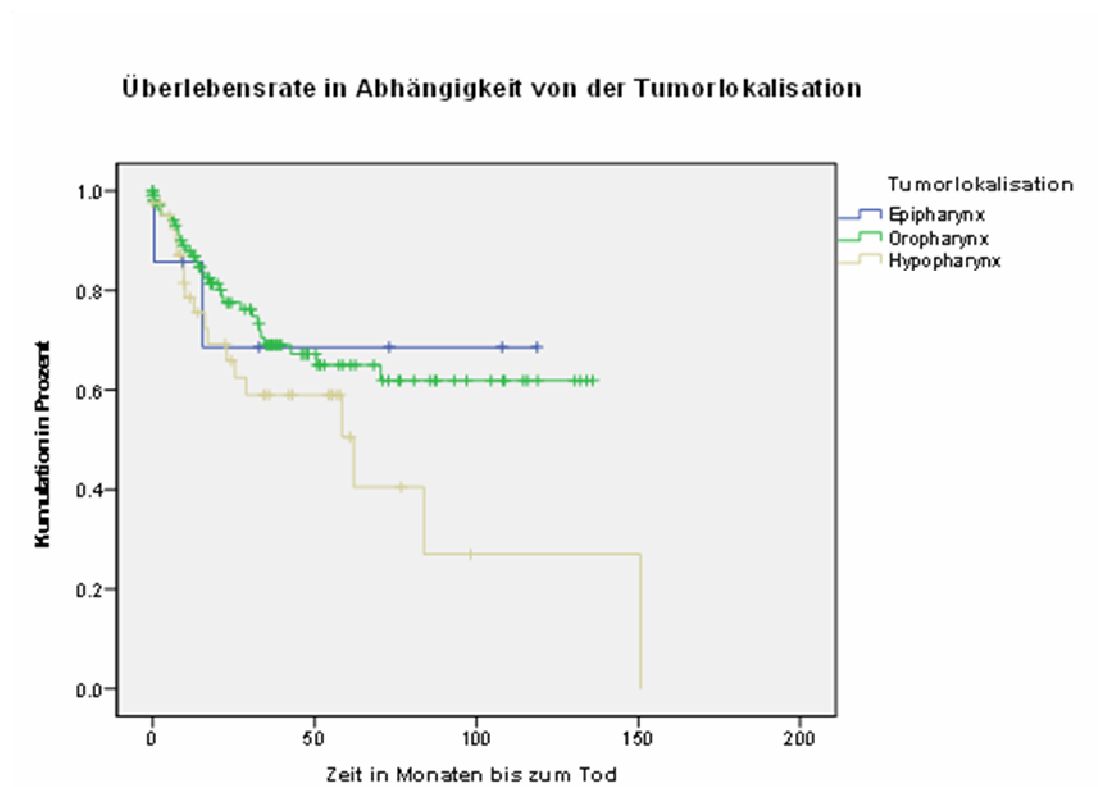
An transglottischem Larynxkarzinom erkrankten 15 Personen (4,9%), wovon 8 Patienten (53,3%) verstarben. Bei nur einem dieser 8 Todesfälle war die Ursache nicht dem Tumor zuzuschreiben. Die Überlebensrate beträgt hier also 46,7%. Hier beträgt die mediane Zeit nach Erstdiagnose (95% CI) bis zum Tod 48 (1-101) Monate.

Von den total 103 Patienten (33,8%), welche an einem Larynxkarzinom erkrankt waren, starben im Laufe der Nachkontrolluntersuchungen 37 Patienten (35,9%), wobei 27 (26,2%) der Todesfälle tumorbedingt waren.

66 Patienten (64,1%) waren am Ende der Datenerhebung noch am Leben.

4.8.2. Pharynxkarzinome

Insgesamt 156 Fälle (51,1%) mit Pharynxkarzinomen wurden diagnostiziert, wobei die Überlebensrate hier 67,9% beträgt. In Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung 50 Patienten (32,1%) verstorben waren, wohingegen 106 Patienten (67,9%) den Krebs bis zur letzten Nachsorgeuntersuchung überlebten.



Unterteilt in die 3 Regionen des Pharynx sieht dies folgendermassen aus:

Bei 7 Fällen (2,3%) von Epipharynxtumoren verstarben 2 Patienten (28,6%), wobei keiner dieser 2 Todesfälle direkt auf die Tumorerkrankung zurückzuführen war. Die Überlebensrate beträgt hier 71,4%.

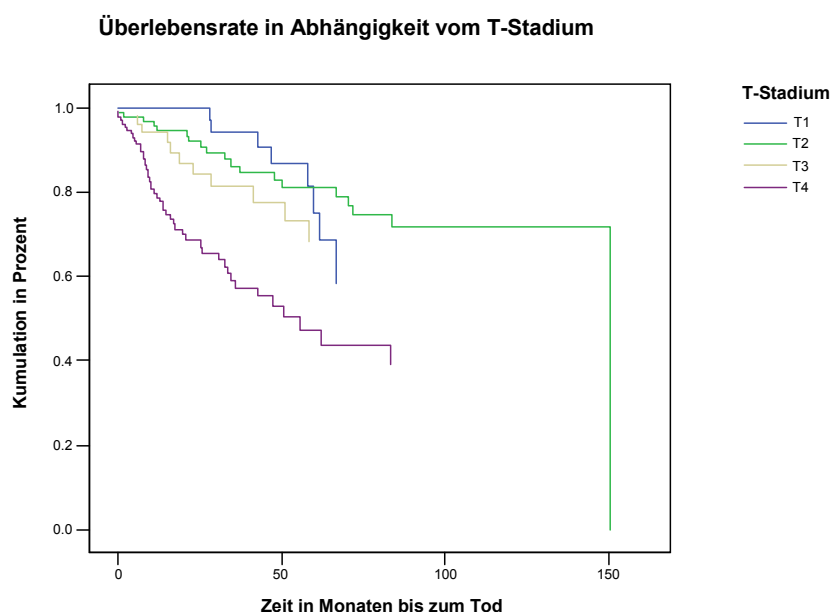
108 Patienten (35,4%) waren an einem Oropharynxkarzinom erkrankt, wovon 30 Patienten (27,8%) im Laufe der Zeit verstarben. Bei 26 Fällen (24,1%) war die Todesursache die Tumorerkrankung. Hier beträgt die Überlebensrate 72,2%.

41 Fälle von Hypopharynx Tumoren (13,4%) wurden bei der Datenerhebung gezählt, wovon am Ende 23 Patienten (56,1%) noch am Leben waren, 18 Patienten (43,9%) waren in der Zwischenzeit verstorben. 13 dieser 18 Todesfälle waren direkt auf die Tumorerkrankung zurückzuführen („dead of disease“). Die mediane Zeit (95% CI) bis zum Tod beträgt hier 62 (18-106) Monate.

Bei den Epipharynx- und Oropharynx Tumoren konnte die mediane Zeit bis zum Tod nicht ermittelt werden, da es zu viele „zensurierte“ Fälle gibt.

4.8.3. Überlebensrate in Abhängigkeit des T-Stadiums

In unserer Studie konnten wir unabhängig von der Tumorlokalisation feststellen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate stark vom T-Stadium abhängig ist, d.h. die Überlebenschance der Patienten sinkt mit steigendem T-Stadium. Während sie bei Tumoren des Stadiums T1 und T2 bei ungefähr 82% lag, so sank sie bei Tumoren des Stadiums T3 auf ca. 72% und bei Tumoren des Stadiums T4 gar auf etwa 48%.



4.8.4. Überlebensrate in Abhängigkeit der Therapie bezogen auf das T-Stadium

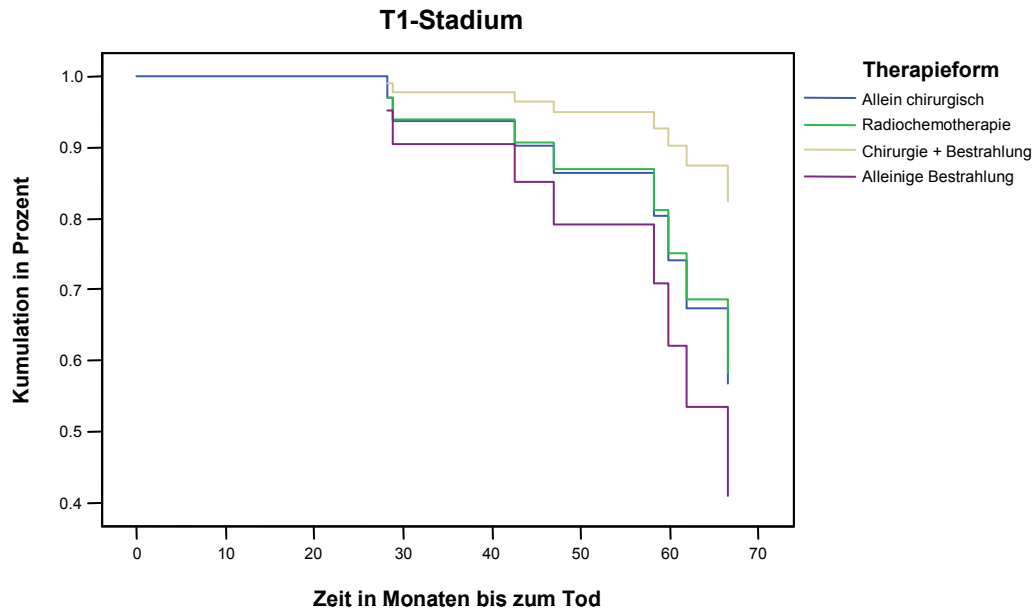
Vergleicht man die 4 angewandten Therapieformen - alleinige Chirurgie, Radiochemotherapie, Chirurgie mit adjuvanter RT und alleinige Bestrahlung - miteinander, so stellt man fest, dass - unabhängig vom T-Stadium des Tumors - der Behandlungserfolg bei Chirurgie mit adjuvanter Radiotherapie am grössten ist. Bei Patienten, welche auf diese Weise therapiert wurden, liegt die Überlebensrate nach 5 Jahren im T1- und T2-Stadium bei 93%, in T3 bei 91% und in T4 noch bei 80%. Dies wurde mittels einer Cox-Regression mit der Therapieform als abhängige Variable berechnet.

Weiter kann man feststellen, dass die beiden Therapieformen Radiochemotherapie und Chirurgie in etwa die gleichen Erfolgsaussichten haben. Im T1- und T2-Stadium liegt die Überlebensrate nach 5 Jahren bei 81%, in T3 bei 77% und in T4 bei 52%.

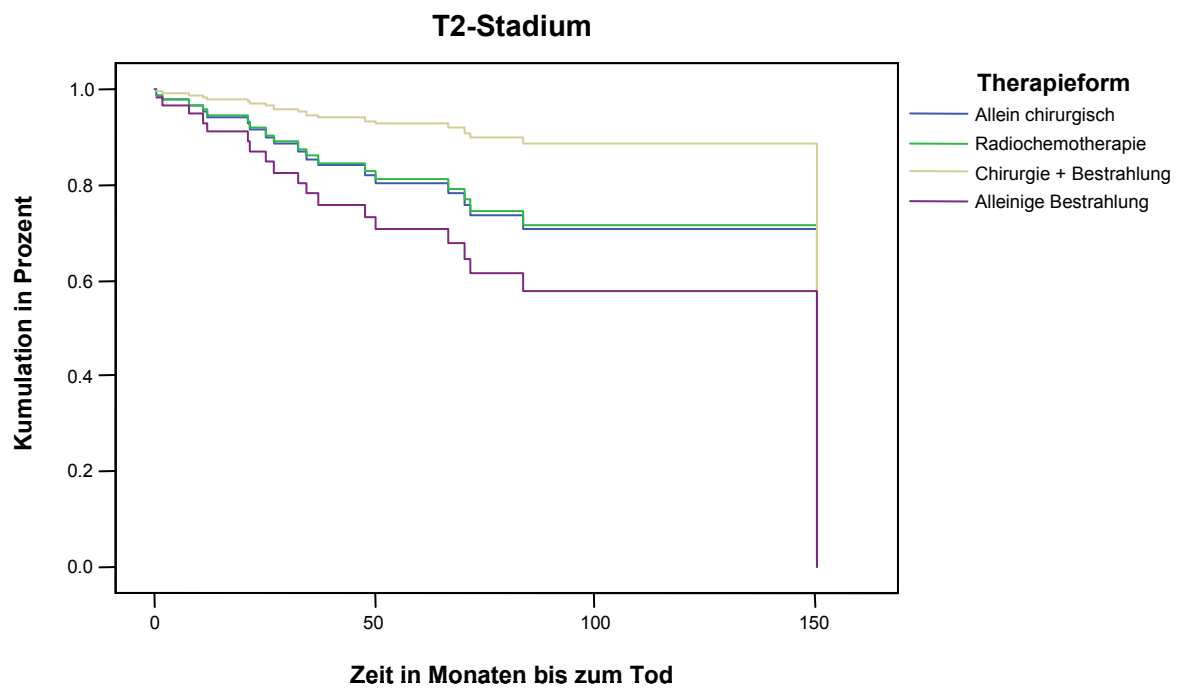
Den geringsten Erfolg zeigt sich bei der Behandlung durch alleinige Bestrahlung: Hier liegt die Überlebensrate nach 5 Jahren im T1- und T2-Stadium noch bei 71%, in T3 bei 66% und in T4 bei 34%. Chirurgie und adjuvante Radiotherapie verhält sich signifikant besser als alleinige Bestrahlung, wenn alle anderen Faktoren konstant gehalten werden.

Bei der Cox Regression wurde Geschlecht, Alter, Ort des Karzinoms als Covariates und T-Stadium als Strata Variable definiert (da die „proportional hazards assumption“ bei dieser Variablen nicht gegeben war). Nach Kontrolle des Einflusses von Geschlecht, Alter, Ort des Karzinoms und T-Stadium interessierte uns der Einfluss der Therapie auf das Überleben bzw. Rezidiv. Die Therapien "allein chirurgisch", "Radiochemotherapie" und "Chirurgie +" wurden gegenüber "alleiniger Bestrahlung" verglichen. Die Hazard Ratios von allein chirurgisch und Radiochemotherapie sind verglichen mit reiner Bestrahlung und unter Berücksichtigung aller anderer Faktoren tatsächlich fast gleich (beim Überleben 0.67 und 0.68) und zeigen somit einen praktisch identischen Verlauf. Es handelt sich bei den folgenden Graphiken demnach nicht um normale Kaplan-Meier-Darstellungen, sondern um die der Regressionsberechnung.

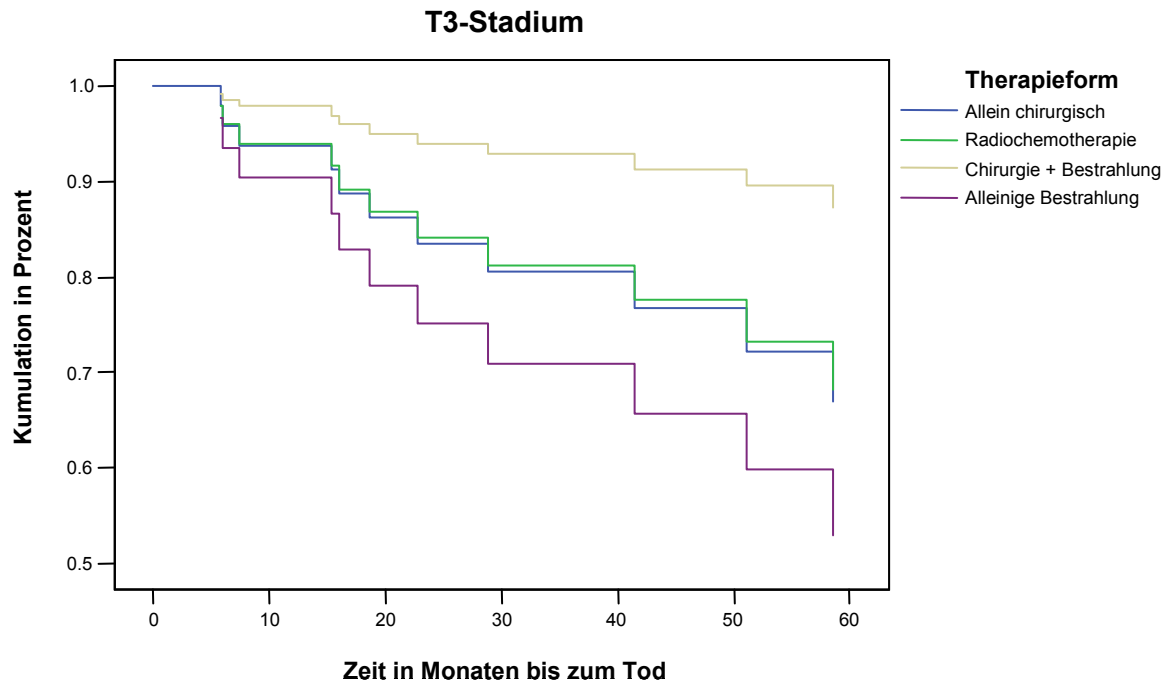
Überlebensrate in Abhängigkeit von der Therapie bezogen auf das T-Stadium



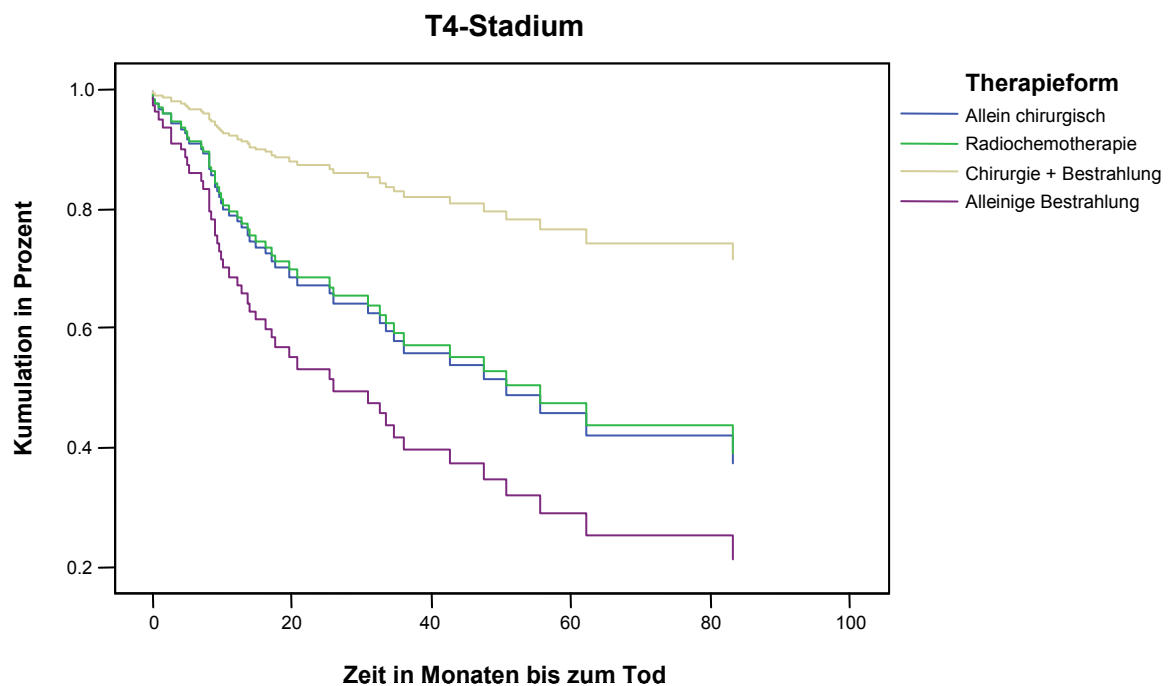
Überlebensrate in Abhängigkeit von der Therapie bezogen auf das T-Stadium



Überlebensrate in Abhängigkeit von der Therapie bezogen auf das T-Stadium



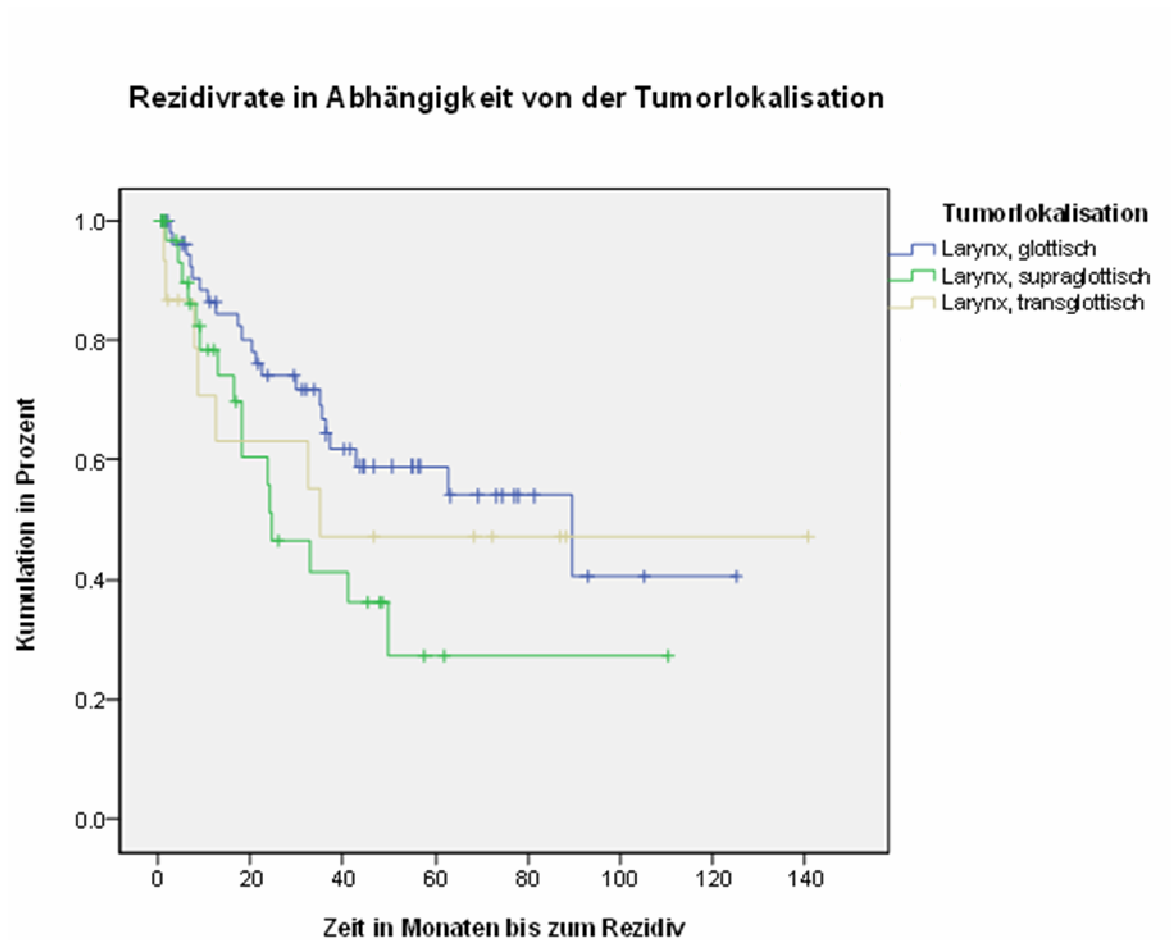
Überlebensrate in Abhängigkeit von der Therapie bezogen auf das T-Stadium



4.9. Rezidiv Hazard Rate⁵

4.9.1. Larynxkarzinome

Hier soll aufgezeigt werden, wie gross das Risiko eines Rezidivs war, unterteilt in die verschiedenen Regionen des Larynx. Wegen fehlender Aussagekraft wurden hier die beiden subglottischen Larynxkarzinome ausgeklammert.



Von den insgesamt 305 Tumorpatienten zeigten 56 Patienten (18,4%) ein glottisches Larynxkarzinom. Nach erfolgter Therapie des Primärtumors entwickelte sich bei 21 Patienten (37,5%) ein Rezidiv, wobei die mediane Zeit (95% CI) bis zum Rezidiv 21 (3 – 90) Monate betrug. Somit blieben 62,5% der therapierten glottischen Larynxkarzinome rezidivfrei.

Insgesamt 34 Patienten (11,1%) litten an einem supraglottischen Larynxkarzinom. Nach erfolgter Erstbehandlung entwickelte sich bei 16 Patienten (47,1%) im weiteren Verlauf

ein Rezidiv. Die mediane Zeit (95% CI) betrug hier 22 (4 – 48) Monate. 52,9% der supraglottischen Larynxkarzinome entwickelten kein Rezidiv.

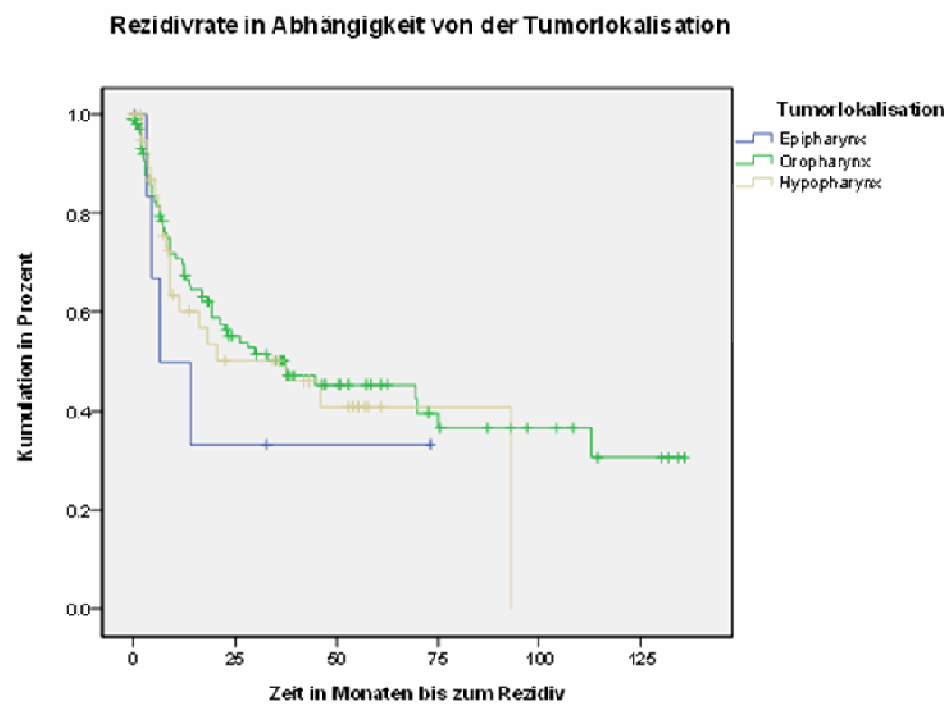
15 Patienten (4,9%) wurden wegen eines transglottischen Larynxkarzinoms therapiert, d.h. es waren mindestens 2 Regionen des Larynx vom Tumor befallen. Davon zeigten 7 Patienten (46,7%) im Laufe der Nachkontrollen ein Rezidiv. 53,3% der Tumorpatienten mit transglottischem Larynxkarzinom blieben rezidivfrei.

Die drei verschiedenen Larynxkarzinom-Lokalisationen unterscheiden sich nicht in ihrer Rezidiv Hazard Rate.

Von den insgesamt 105 Patienten mit Larynxkarzinom entwickelten 44 Personen (41,9%) ein Rezidiv, 58,1% blieben rezidivfrei.

4.9.2. Pharynxkarzinome

Auch die Pharynxkarzinome wurden in ihren drei Regionen Epi-, Oro- und Hypopharynx unterteilt beobachtet und auch diese unterschieden sich statistisch nicht signifikant in ihrer Rezidiv Hazard Rate.



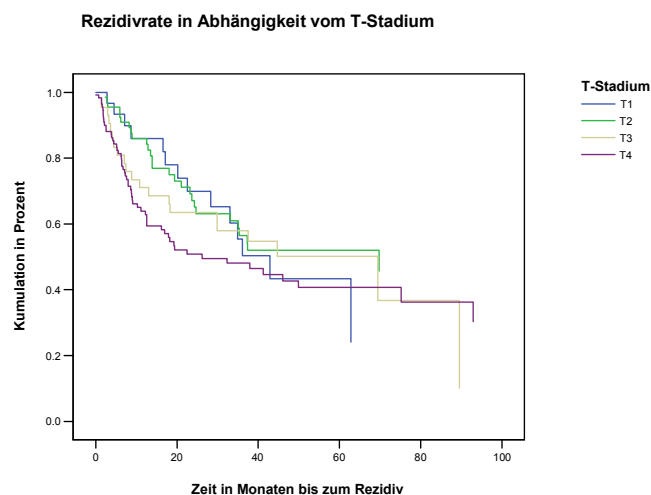
Von allen in der Studie untersuchten Patienten zeigten 7 Personen (2,3%) ein Karzinom im Epipharynx. Hiervon entwickelten nach abgeschlossener Primärtherapie 4 Patienten (57,1%) ein Rezidiv, 42,9% blieben rezidivfrei. Die mediane Zeit (95% CI) bis zum Rezidiv betrug 6 (0-18) Monate.

Weitaus mehr Patienten litten an einem Malignom im Bereich des Oropharynx, nämlich 108 (35,4%) der insgesamt 305 untersuchten Personen. Eine Rezidiventstehung nach abgeschlossener Primärtherapie konnte hier bei 53 Patienten (49,1%) beobachtet werden, 50,9% blieben rezidivfrei. Die mediane Zeit (95% CI) bis zum Rezidiv betrug hier 38 (0-76) Monate.

Von einem Hypopharynxkarzinom waren insgesamt 41 Personen (13,4%) betroffen. Davon entwickelten 20 Patienten (48,8%) zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv, 51,2% blieben rezidivfrei. Die mediane Zeit (95% CI) bis zum Rezidiv betrug hier 37 (5 - 70) Monate. Von den insgesamt 156 Patienten, welche an einem Pharynxkarzinom erkrankten, entwickelten 77 Personen (49,4%) ein Rezidiv, 50,6% blieben rezidivfrei.

4.9.3. Rezidivrate in Abhängigkeit des T-Stadiums

Ein ähnliches Bild wie bei den Überlebensraten zeigt sich bei der Entstehung von Rezidiven nach erfolgter Behandlung. Das Risiko der Entstehung eines Rezidivs nach abgeschlossener Primärtherapie nimmt mit steigendem T-Stadium zu.



4.9.4. Rezidivrate in Abhängigkeit der Therapie bezogen auf das T-Stadium

Betrachtet man die verschiedenen Therapieformen getrennt voneinander, so zeigt sich auch hier ein ähnliches Bild: Bei der Anwendung von Chirurgie mit nachfolgender Bestrahlung zeigten sich nach 5 Jahren signifikant weniger Rezidive als nach Behandlung durch alleinige Chirurgie, Radiochemotherapie oder alleiniger Bestrahlung.

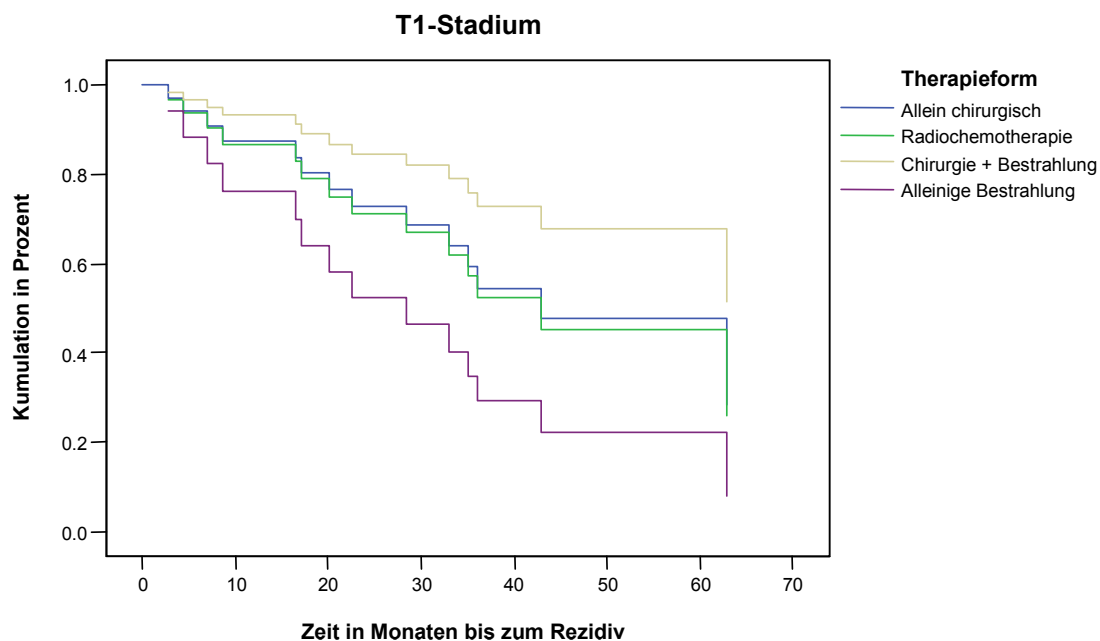
Nach chirurgischer Behandlung mit adjuvanter Bestrahlung waren nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren 68% der Patienten im T1-Stadium rezidivfrei, im T2- und T3-Stadium waren es sogar 73% und im T4-Stadium 66%.

Auch hier zeigen die Therapieformen Radiochemotherapie und alleinige Chirurgie eine ähnliche Entwicklung. 47% der T1-Patienten waren nach 5 Jahren rezidivfrei, bei den T2- und T3-Patienten waren es etwa 54% und bei den T4-Patienten 43%.

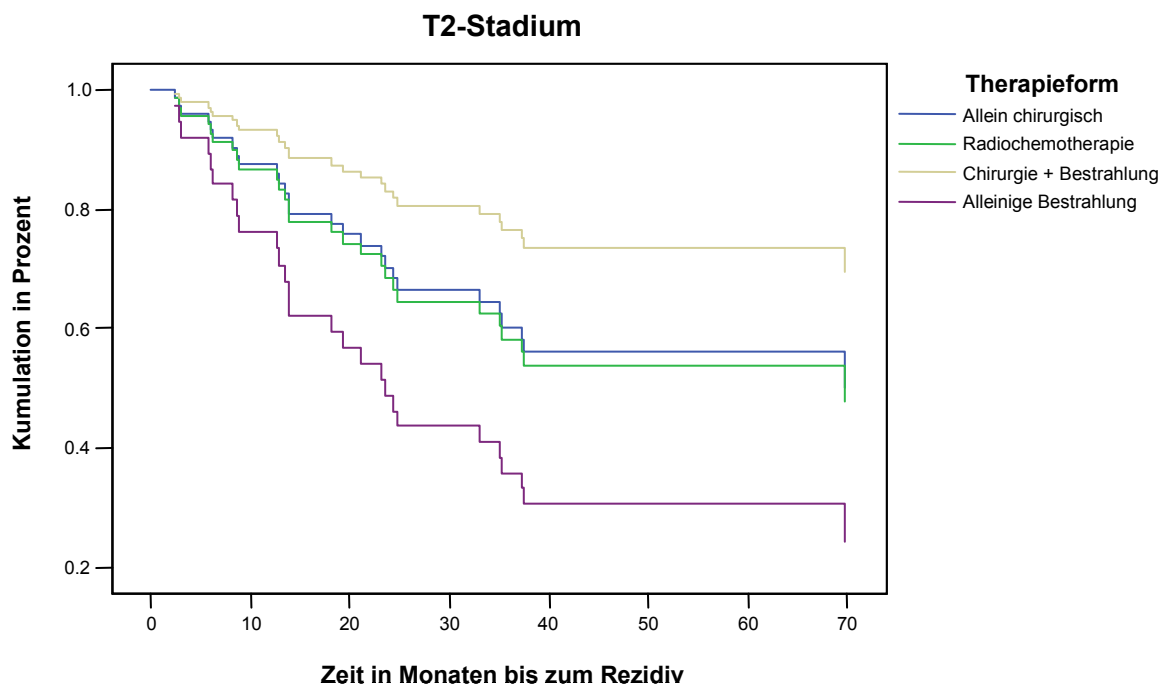
Wie schon bei der Überlebensrate zeigen sich auch bei der Rezidiventwicklung unter Anwendung von reiner Bestrahlung die schlechtesten Resultate. Hier waren nach 5 Jahren noch 22% der T1-Patienten rezidivfrei, bei den T2- und den T3-Patienten waren es 30% und bei den T4-Patienten 20%.

Auch bei den folgenden Graphiken handelt es sich um eine Cox Regression, bei der Geschlecht, Alter, Ort des Karzinoms als Covariates und T-Stadium als Strata Variable definiert wurde (da die „proportional hazards assumption“ bei dieser Variablen nicht gegeben war). Nach Kontrolle des Einflusses von Geschlecht, Alter, Ort des Karzinoms und T-Stadium interessierte uns der Einfluss der Therapie auf das Überleben bzw. Rezidiv. Die Therapien "allein chirurgisch", "Radiochemotherapie" und "Chirurgie +" wurden gegenüber "alleiniger Bestrahlung" verglichen. Die Hazard Ratios von allein chirurgisch und Radiochemotherapie sind verglichen mit reiner Bestrahlung und unter Berücksichtigung aller anderer Faktoren tatsächlich fast gleich. Es handelt sich auch bei den folgenden Graphiken demnach nicht um normale Kaplan-Meier-Darstellungen, sondern um die der Regressionsberechnung. Über alle Tumorstadien zeigte die kombinierte Therapie das geringste Risiko für das Auftreten eines Rezidivs, wobei dies bei alleiniger Bestrahlung am grössten war.

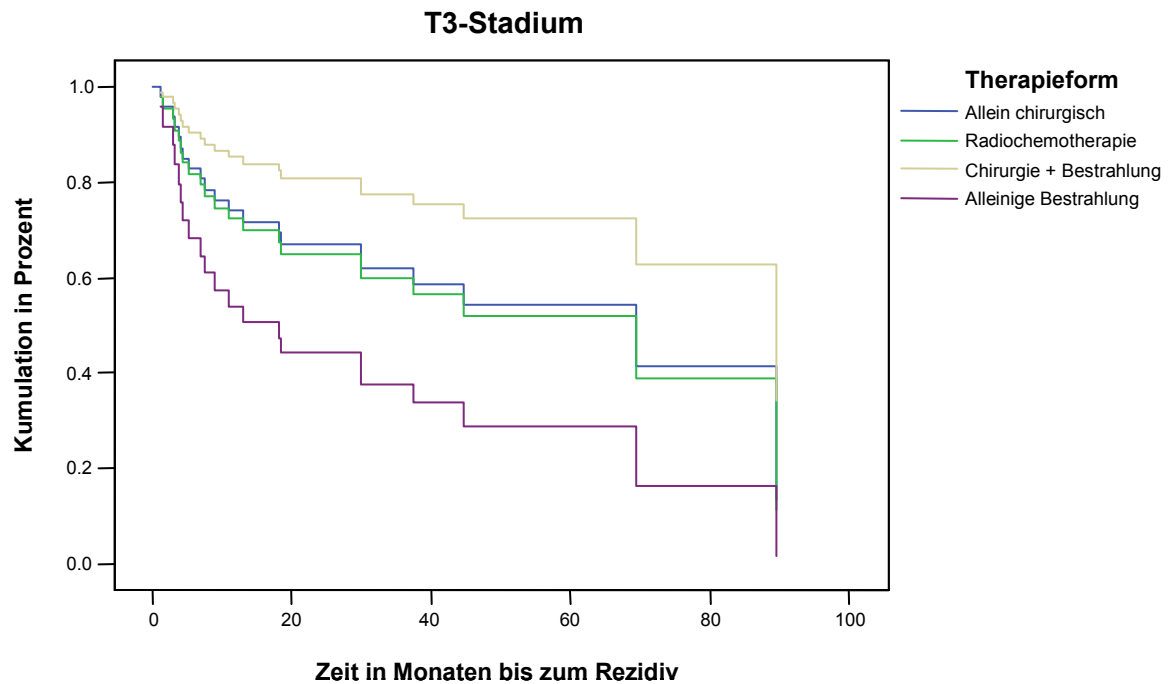
**Rezidivrate in Abhängigkeit von der Therapie
bezogen auf das T-Stadium**



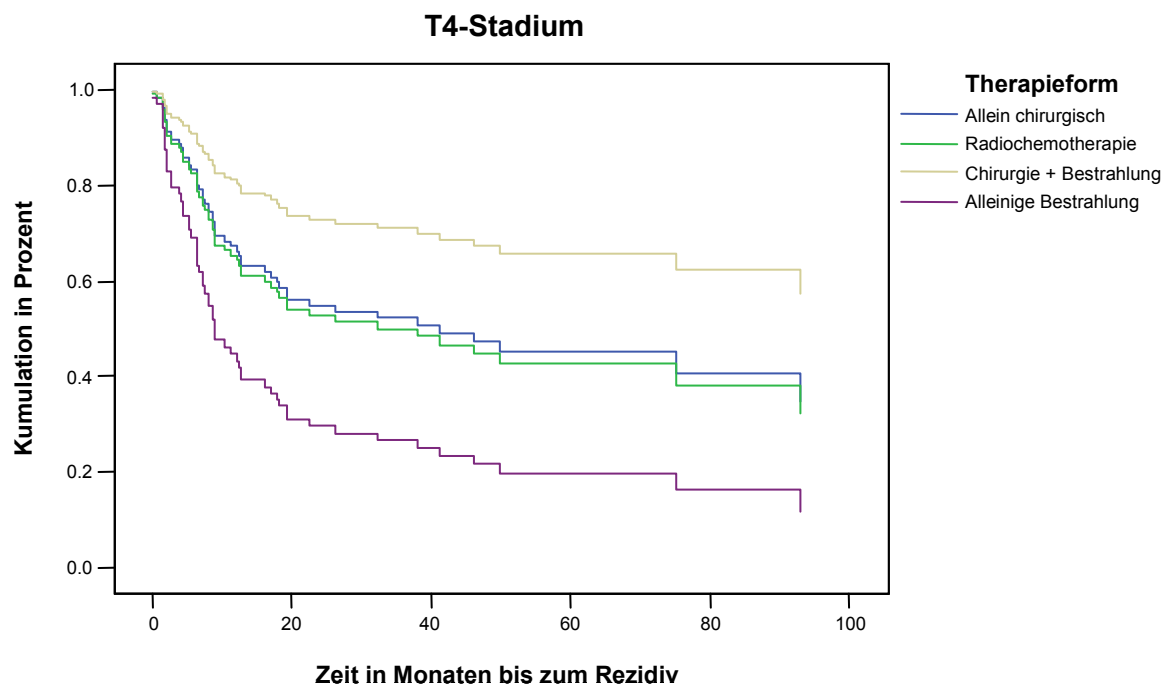
**Rezidivrate in Abhängigkeit von der Therapie
bezogen auf das T-Stadium**



Rezidivrate in Abhängigkeit von der Therapie bezogen auf das T-Stadium



Rezidivrate in Abhängigkeit von der Therapie bezogen auf das T-Stadium



5. Diskussion

Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich sind die sechsthäufigsten Tumore, wobei die jährliche Inzidenz weltweit bei ungefähr 500'000 liegt [18]. Aufgrund der komplexen Anatomie in diesem Bereich des menschlichen Körpers ist eine möglichst frühzeitige Erkennung des Tumors sehr wichtig. Bei zunehmender Grösse des Tumors wird auch die Behandlung immer komplizierter. Der Tumor soll vollständig entfernt werden, hingegen sollen die umliegenden Organe möglichst vollständig geschont werden können (Funktionalität). Im Gegensatz zu vielen anderen Krebserkrankungen, welche keine Frühzeichen verursachen, kann der Kehlkopfkrebs durch eine anhaltende Heiserkeit bereits relativ früh diagnostiziert werden. Deshalb sollte man bei einer länger als 2-3 Wochen bestehenden Heiserkeit einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt aufsuchen, welcher einen Kehlkopfkrebs häufig schon durch eine einfache Spiegeluntersuchung feststellen kann. Weitere typische Symptome sind Räusperzwang, Reizhusten, Druck- oder Fremdkörpergefühl im Kehlkopfbereich sowie Schluckbeschwerden oder Schwierigkeiten beim Atmen. Bei zunehmender Grösse des Tumors steigen auch die Komplikationsrisiken während einer Therapie. Bei der Früherkennung von Tumoren im Bereich des Oropharynx spielen auch die Zahnärzte eine nicht unwichtige Rolle. Bei einem Untersuchungsintervall von 1 Jahr kann er mögliche Schleimhautveränderungen der Mundhöhle, aber auch des Oropharynx schon relativ früh erkennen und bei Verdacht auf eine maligne Veränderung den Patienten an einen Spezialisten (Kopf-Hals-Chirurg) überweisen.

In unserer Studie konnte festgestellt werden, dass bei zunehmendem Tumorstadium des Primärtumors das Risiko vom Auftreten eines Rezidivs signifikant zunahm und die 5-Jahr-Überlebensrate nach erfolgter Primärtherapie signifikant abnahm. D.h. bei Tumoren der Stadien I und II ist die Chance einer Heilung signifikant höher als bei Tumoren der Stadien III und IV. Auch das Alter des Patienten und der Differenzierungsgrad des Tumors wurden in anderen Studien als wichtige Prädiktoren für die Erfolgsaussichten der Tumorthherapie identifiziert [19, 20, 21]. Dies konnten wir anhand unserer Daten für den Differenzierungsgrad nicht bestätigen (Alter wurde nicht untersucht).

Schon während der Datenerfassung wurde ersichtlich, dass ein Grossteil der an einem Larynx- bzw. Pharynxkarzinom erkrankten Patienten Raucher oder regelmässige Alkoholkonsumenten waren. 32,5% der Patienten waren Raucher, 2,3% gaben an, regelmässig Alkohol zu konsumieren, und 40,7% waren Raucher, welche zusätzlich regelmässig Alkohol konsumierten. Man stellt also fest, dass ungefähr zwei Drittel der Patienten sich einem starken Nikotin- und/oder Alkoholkonsum unterzogen.

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigen, dass die Hauptrisikofaktoren für Larynx- und Pharynxkarzinome Nikotin- und Alkoholabusus sind. Dabei hat man auch herausgefunden, dass Nikotinabusus einen stärkeren Effekt hat als der Alkoholabusus. Aber auch bei steigendem Alkoholkonsum erhöht sich das Karzinomrisiko [22-26].

Auch in einer Studie von Dikshit et al., welche in 6 südeuropäischen Regionen (Lyon, Genf, Turin, Mailand, Zaragoza, Pamplona) gemeinsam durchgeführt wurde, fand man an 931 untersuchten Patienten heraus, dass regelmässiger Tabak- und Alkoholkonsum einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität von Tumorpatienten im Bereich des Larynx und Pharynx hat [13].

Eine der Hauptfragen unserer Studie war, welche Therapieform den grössten Erfolg zeigte in Bezug auf Mortalität und das Auftreten von Rezidiven. Verglichen wurden vier verschiedene Therapieansätze: die alleinige chirurgische Behandlung, die kombinierte Radiochemotherapie, Chirurgie mit adjuvanter Bestrahlung und die alleinige Bestrahlung. Das Ziel der Studie lag hauptsächlich darin, die Erfolge dieser Therapieformen zu vergleichen und nötigenfalls Konsequenzen und Verbesserungen durchzuführen. Ein weiteres Ziel war, ein Vergleich mit anderen Studien von anderen Kliniken durchführen zu können und auch hier Schlüsse daraus zu ziehen.

Wichtig zu berücksichtigen ist der Umstand, dass es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt. Die individuell zugeschnittenen Therapien gehen bei der Analyse oft unter. So kann in Einzelfällen eine Chemotherapie (in Kombination mit der Bestrahlung) aufgrund des hohen Alters und/oder schlechter Nierenfunktion nicht mehr möglich sein. Auch liegt der Studienbeginn (1995) in einer Zeit, wo die routinemässige

Kombination von Chemotherapie mit Bestrahlung noch nicht Standard war; zahlreiche nachfolgende Studien [27-30] konnten zeigen, dass durch die Kombination die Überlebensraten um durchschnittlich 6-10% verbessert werden können, was sich ja auch in unseren Daten widerspiegelt.

Wie ebenfalls in der Studie dargestellt, ist ein Grossteil der Patienten langjährigem Konsum von Noxen ausgesetzt; demnach ist zwar bei der Erstdiagnose nur ein Karzinom vorhanden, die gesamte Schleimhaut des oberen Aerodigestivtraktes ist aber im Sinne einer „Feldkanzerisierung“ (engl.: „field cancerisation“) auf molekularer Ebene vorgeschädigt. Somit muss vor allem bei persistierendem Nikotinkonsum nach einer Krebsdiagnose damit gerechnet werden, dass es in zeitlich naher Abfolge zu einem 2., 3. oder gar 4. Karzinom kommen kann. Anlässlich eines Board-Entscheides wird man dann oft zu Gunsten einer chirurgischen Monotherapie entscheiden, da man die Strahlenreserven für zukünftig zu erwartende Karzinome noch nicht „vergeben“ will.

Die Erfassung der Daten zeigte, dass 30,2% der Patienten durch Radiochemotherapie behandelt wurden, weitere 26,2% wurden ausschliesslich einer Bestrahlung unterzogen, 22,3% wurden rein operativ behandelt und 14,4% wurden einer chirurgischen Behandlung mit anschliessender Radiotherapie unterzogen. Über die Hälfte aller Patienten wurden also keiner operativen Behandlung unterzogen. Dies konnten wir auf die steigende Tendenz der Organerhaltung (v.a. bei Larynxkarzinomen), aber auch auf die grosse Anzahl der Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen zurückführen; bei diesen würde sowieso eine adjuvante Radiotherapie empfohlen werden und die Patienten entschieden sich so vorzugsweise direkt für eine ausschliesslich nicht-operative Therapie. Der kleinere Teil mit ca. 45 % wurde operativ mit oder ohne adjuvanter Radiotherapie behandelt. Dies kann man wohl zum Teil dadurch erklären, dass der grössere Teil der diagnostizierten Primärtumore (51,5%) ein T1- oder T2-Stadium zeigten und somit (falls ein entsprechend kleines N-Stadium vorlag) eine gute Chance auf eine Heilung durch die rein chirurgische Therapie bestand. Vor allem beim Larynxkarzinom ist festzuhalten, dass Frühstadien unabhängig von der Therapiemodalität sehr gute Heilungschancen haben.

Nomiya et al. konnte in seiner Studie zeigen, dass T1a- und T1bN0M0 Glottis-Karzinome normalerweise erfolgreich durch Radiotherapie behandelt werden können. Die 5-Jahres-local-control rate betrugen 92,3 % bei T1a bzw. 85,0% bei T1b. Dabei stellte er fest, dass die totale Strahlendosis ein signifikanter Faktor war für den Erfolg der Behandlung von T1b-Glottis-Karzinomen. Die ideale Strahlendosis lag hier zwischen 67 und 70 Gy [31].

Thurnher et al. verglich den Erfolg der Therapiearten Laserchirurgie, konventionelle endoskopische Chirurgie und Radiotherapie an T1a Glottiskarzinomen und stellte fest, dass Patienten mit Laserchirurgie oder konventioneller Chirurgie eine signifikant niedrigere Rezidivrate und eine signifikant höhere Überlebensrate aufwiesen verglichen mit denjenigen Patienten, welche mit Radiotherapie behandelt wurden [32].

Eine weitere Erklärung für den höheren Anteil der nicht-chirurgisch behandelten Patienten liegt wohl auch darin, dass 7,5% aller untersuchter Patienten ein T0 bei CUP zeigten, d.h. bei diesen Patienten wurden Metastasen in regionären Lymphknoten diagnostiziert, der Primärtumor konnte aber nicht eruiert werden. In Aarau wurden diese Patienten praktisch ausnahmslos radiochemotherapiert und nicht operativ behandelt.

Die Behandlungsstrategie hat sich in den letzten 30 Jahren stark verändert: speziell im Bereich der Larynx-, Oro- und Hypopharynxkarzinome fokussiert man sich heute auf chirurgische und nichtchirurgische Therapieformen, welche nicht nur das Ziel haben, die anatomischen Organe zu erhalten, sondern – noch wichtiger – auch deren Funktion [33]. Hat man sich früher bei fortgeschrittenen Karzinomen meist für eine Primärtherapie mit chirurgischer Resektion - zum Teil kombiniert mit postoperativer Bestrahlung - entschieden, so konnte sich in den letzten 20 Jahren die kombinierte Radiochemotherapie mehr und mehr durchsetzen [34]. Unsere Studie zeigt sehr ähnliche Therapieerfolge, wenn man die beiden Therapieformen der alleinigen Chirurgie und der kombinierten Radiochemotherapie miteinander vergleicht, wobei es nach der Radiochemotherapie meist zu keinen grösseren Einschränkungen der Funktion des Larynx bzw. des Pharynx kommt. Nach einer chirurgischen Tumorsektion hingegen ist ein Funktionsverlust – vor allem des Sprechens

und des Schluckakts – möglich, und das unumgängliche Tracheostoma ist für viele Patienten ein nur schlecht tolerierbares Stigma.

Das Hauptziel einer Tumorthherapie ist aber nicht der Erhalt der Organfunktion um jeden Preis, sondern das vollständige Entfernen des Tumors. Deshalb ist es äusserst wichtig, die möglichen Therapieformen gegeneinander abzuwägen. Sind doch viele Patienten geeignete Kandidaten für eine Radiochemotherapie, so gibt es doch auch viele Fälle, bei welchen man auf einen chirurgischen Eingriff nicht verzichten kann. Beispiele dafür sind grosse transglottische Larynxkarzinome mit Destruktion des umliegenden Knorpels oder einer Ausweitung in benachbartes Gewebe.

Larynx-Karzinom:

Für T1- und T2-Tumore bringen sowohl die chirurgische Therapie [35] wie auch die Radio(chemo)therapie [31] hohe Raten an lokaler Kontrolle und Überleben [32]. Chirurgie und Funktionalität schliessen sich nicht aus. Sie ist die bevorzugte Therapieoption bei Frühstadien, solange der Kehlkopf erhalten werden kann. T1-Tumore, welche eine Larynxerhaltung nicht ermöglichen, tun dies entweder aufgrund ihrer Lokalisation oder aufgrund von Komorbiditäten des Patienten, die eine Narkose oder eine vorübergehende Phase mit Episoden von Aspiration verunmöglichen. Unsere Überlebens- und Rezidivraten lagen bei vergleichbaren Werten grösserer Tumorzentren und Studien [36, 37], wobei Frühstadien auch bei unimodaler Therapie sehr gute Heilungsraten zeigten. Insgesamt sind sowohl die Rezidiv- wie auch die Überlebensraten bei Patienten mit kombinierter Therapie (Chirurgie und postoperative Radiotherapie) am besten. Dies zeigte sich auch an grösseren internationalen Studien [38].

Hypopharynx-Karzinom:

Obwohl gezeigt wurde, dass Tumore im Anfangsstadium gut durch alleinige Radiotherapie behandelt werden können, ist die chirurgische Therapie eine gleichwertige Option [39, 40]. Aufgrund der schwierigen Zugänglichkeit und der Eigenschaft, den benachbarten Larynx zu infiltrieren, ist die Resektion auch bei relativ kleinvolumigen Tumoren limitiert. Insgesamt sind T1-, T2-Hypopharynxkarzinome mit N0- oder maximal N1-

Status sowohl chirurgisch wie auch mit Radiotherapie gut behandelbar. Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren können auch eine gute Tumorkontrolle durch Radiochemotherapie und Halslymphknotendisektion erreichen. Patienten mit sehr fortgeschrittenen Tumoren (T4) werden am besten durch radikale Operation und adjuvante Radiotherapie behandelt oder alternativ durch Induktionstherapie und nachfolgende definitive Behandlung (entweder Chirurgie und adjuvante Radiotherapie oder nachfolgende Radiochemotherapie). Unsere Daten sind mit den publizierten Daten der grossen Tumorzentren vergleichbar [41-44]. Mehr als 60% der Patienten mit Tumoren der Lokalisationen Epipharynx und Oropharynx (dies bei allen Tumorstadien) überlebten mehr als 5 Jahre (Abb. 7). Im Vergleich zu den Larynxkarzinomen war die Prognose bei den Hypopharynxkarzinomen deutlich schlechter und nach 5 Jahren waren nur noch knapp 40% der Patienten am Leben. Aufgrund der schlechten Zugänglichkeit, spät einsetzender Symptomatik und auch häufigerem Auftreten von Halslymphknotenmetastasen ist eine aggressive multimodale Therapie auch unabhängig vom Tumorstadium am erfolgversprechendsten [18, 45, 46].

6. Literaturverzeichnis

1. Probst, Grevers, Iro. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 2. Auflage. Thieme-Verlag, 2004.
2. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998 Sep;124(9):951-62.
3. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. Eur J Cancer Prev. 2004 Jun;13(3):165-72.
4. Howaldt, Schmelzeisen. Einführung in die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie. Urban & Fischer-Verlag, 2002.
5. Holsinger FC, Laccourreye O, Weinstein GS, Diaz EM Jr, McWhorter AJ. Technical refinements in the supracricoid partial laryngectomy to optimize functional outcomes. J Am Coll Surg. 2005 Nov;201(5):809-20. Review.
6. Steiner W, Ambrosch P. Endoscopic Laser Surgery of the Upper Aerodigestive Tract. New York, NY: Thieme Medical Publishers;2000.
7. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, Ang KK, Gay G, Stewart A, Robinson RA. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. Laryngoscope. 2006 Sep;116(9 Pt 2 Suppl 111):1-13.
8. Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidler D, Stoeckli SJ. (18)F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2010 Mar;32(3):319-25.
9. McGuirt WF, Greven K, Williams D 3rd, Keyes JW Jr, Watson N, Cappellari JO, Geisinger KR. PET scanning in head and neck oncology: a review. Head Neck. 1998 May;20(3):208-15. Review.
10. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009 Oct;135(10):1024-9.

11. Swiss Association of Cancer Registries; Statistics of Cancer Incidence 1986 - 2005
12. Bradford CR, Hoffman HT, Wolf GT, Carey TE, Baker SR, McClatchey KD.
Squamous carcinoma of the head and neck in organ transplant recipients: possible role of oncogenic viruses. *Laryngoscope*. 1990 Feb;100(2 Pt 1):190-4.
13. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, Merletti F, Crosignani P, Cuchi T, Ardanaz E, Brennan P. Lifestyle habits as prognostic factors in survival of laryngeal and hypopharyngeal cancer: a multicentric European study. *Int J Cancer*. 2005 Dec 20;117(6):992-5.
14. Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang D, Klusmann JP, Turek LP, Haugen TH. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer*. 2003 Apr 10;104(3):336-44.
15. Irish J, Siu L, Lee A. Head and neck cancer. In : Pollock RE, Nakao A, O'Sullivan BO, eds. *UICC Manual of Clinical Oncology*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2004:335-58.
16. Stoeckli SJ. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2007 Sep;117(9):1539-51.
17. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):567-78.
18. Sasaki CT, Jassin B. Cancer of the pharynx and larynx. *Am J Med*. 2001 Dec 3;111 Suppl 8A:118S-123S. Review.
19. Theodoros A. Papadas, Evangelos C. Alexopoulos, Antony Mallis, Eleni Jelastopulu, Nicholas S. Mastronikolis, Panos Goumas (2009). Survival after laryngectomy: a review of 133 patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2010) 267:1095-1101

20. Spector GJ, Sessions DG, Lenox J, Newland D, Simpson J, Haughey BH (2004).
Management of stage IV glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*
114(8):1438-1446.
21. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB (2004).
Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 100(9):1786-1792.
22. Rudolph E, Dyckhoff G, Becher H, Dietz A, Ramroth H (2010). Effects of tumour
stage, comorbidity and therapy on survival of laryngeal cancer patients: a systematic
review and a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2011) 268:165-179.
23. Ramroth H, Dietz A, Becher H (2004). Interaction effects and population-attributable
risks for smoking and alcohol on laryngeal cancer and its subsites. A case-control
study from Germany. *Methods Inf Med* 43:499-504.
24. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, Fletcher T
et al (2006). Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in
central and eastern Europe. *Am J Epidemiol* 164:367-375.
25. Talamini R, Bosetti C, Vecchia CL, Maso LD, Levi F, Bidoli E et al (2002). Combined
effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer
Causes Control* 13:957-964.
26. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D et
al (2007). Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell
carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. *Am J Epidemiol* 165:814-
820.
27. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin
EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL. Defining risk levels in locally
advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent
postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG
(# 9501). *Head Neck*. 2005 Oct;27(10):843-50.
28. Bartelink H, Van den Bogaert W, Horiot JC, Jager J, van Glabbeke M. Concomitant
cisplatin and radiotherapy in a conventional and modified fractionation schedule in

- locally advanced head and neck cancer: a randomised phase II EORTC trial. *Eur J Cancer*. 2002 Mar;38(5):667-73.
29. Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M, Cooper JS, al Sarraf M, Mowry PA, Curran W, Crissman J, Rodríguez M, Vélez-García E. Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group study 81-17. *Cancer*. 1990 Nov 1;66(9):1861-8.
 30. Murthy AK, Taylor SG 4th, Showel J, Caldarelli DD, Hutchinson JC Jr, Holinger LD, Witt TR, Hoover S. Treatment of advanced head and neck cancer with concomitant radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987 Dec;13(12):1807-13.
 31. Nomiya T, Nemoto K, Wada H, Takai Y, Yamada S. Long-term results of radiotherapy for T1a and T1bN0M0 glottic carcinoma. *Laryngoscope*. 2008 Aug;118(8):1417-21.
 32. Thurnher D, Erovic BM, Frommlet F, Brannath W, Ehrenberger K, Jansen B, Selzer E, Grasl MC. Challenging a dogma--surgery yields superior long-term results for T1a squamous cell carcinoma of the glottic larynx compared to radiotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Jun;34(6):692-8. Epub 2007 Aug 8.
 33. C.-J. Wang, R. Knecht. Current concepts of organ preservation in head and neck cancer. 2010 Nov 25; *Eur Arch Otorhinolaryngol* Nov 2010. Review.
 34. Wong RJ, Shah JP. The role of the head and neck surgeon in contemporary multidisciplinary treatment programs for advanced head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 18:79-82.
 35. Stoeckli SJ, Schnieper I, Huguenin P, Schmid S. Early glottic carcinoma: treatment according patient's preference? *Head Neck*. 2003 Dec;25(12):1051-6.
 36. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J Clin*. 1994 Jan-Feb;44(1):7-26.
 37. T. A. Papadas, E.C. Alexopoulos, A. Mallis, E. Jelastopulu, N. S. Mastronikolis, P. Goumas. Survival after laryngectomy: a review of 133 patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Othorhinolaryngol* (2010); 267:1095-1101.

38. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1937-44.
39. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Yuen PW, Lam LK. Squamous cell carcinoma of the hypopharynx - analysis of treatment results. *Head Neck*. 1993 Sep-Oct;15(5):405-12.
40. Dubois JB, Guerrier B, Di Ruggiero JM, Pourquier H. Cancer of the piriform sinus: treatment by radiation therapy alone and with surgery. *Radiology*. 1986 Sep;160(3):831-6. *Head Neck*. 2002 Nov;24(11):1012-8. Review.
41. Kraus DH, Zelefsky MH, Brock HA et al. Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:637-41.
42. Brock HA et al., Haughey BH, Gates GA, Arfken CL et al. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:105-12.
43. Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, Amrouni H. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. *Arch Surg*. 2001 Oct;136(10):1164-70.
44. Kraus DH, Pfister DG, Harrison LB, Spiro RH, Strong EW, Zelefsky M, Bosl GJ, Shah JP. Salvage laryngectomy for unsuccessful larynx preservation therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995 Dec;104(12):936-41.
45. Hull MC, Morris CG, Tannehill SP, Werning JW, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB, Mendenhall WM. Definitive radiotherapy alone or combined with a planned neck dissection for squamous cell carcinoma of the pharyngeal wall.
46. Mendenhall WM, Villaret DB, Amdur RJ, Hinerman RW, Mancuso AA. Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2003 Nov 15;98(10):2224-31.

Appendix: Datenerfassung / Datenbasis

	Beschreibung	Werte	
1	Patientennummer	...	
2	Geburtsdag	TT/MM/JJ	
3	Geschlecht	1 Männlich	2 Weiblich
4	Tag der Erstdiagnose (Erster histopathol. Bericht mit Diagnose)	TT/MM/JJ	
5	Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose	...	
6	Art des Tumors (histopathologische Diagnose) Metastasen von anderen Tumoren, in-situ-Karzinome oder Dysplasien wurden in der Studie NICHT eingeschlossen.	1 Plattenepithelkarzinom gut diff. 2 Plattenepithelkarzinom mässig diff. 3 Plattenepithelkarzinom schlecht diff. 4 Plattenepithelkarzinom NOS	4 Sarkom 5 Lymphom 6 anderes Malignom
7	Lokalisation des Primärtumors	1 Larynx, glottisch 2 Larynx, supraglottisch 3 Larynx, subglottisch 4 Larynx, transglottisch 5 Epipharynx	6 Oropharynx 7 Hypopharynx 8 Tumor betrifft mehrere Regionen des Pharynx oder Larynx oder beide 9 Genaue Tumorlokalisation nicht bekannt (CUP)
8	T-Stadium	1 Nicht definierbar 2 T1 3 T2	4 T3 5 T4 6 T0 bei CUP
9	N-Stadium	1 N0 2 N1 3 N2a	4 N2b 5 N2c 6 N3
10	M-Stadium	1 Negativ	2 Fernmetastase bei Erstdiagnose vorhanden
11	Typ der Erstbehandlung	1 Keine Behandlung 2 Rein chirurgisch 3 Radiochemotherapie 4 Chirurgie und adjuvante Radio- (chemo)therapie	5 Chirurgie und Nachbestrahlung (wegen unsicherer Resektion) 6 Reine Bestrahlung 7 Reine (meist palliative) Chemotherapie
12	Datum der Erstbehandlung	TT/MM/JJ	
13	Behandlungsabsicht	1 Palliativ	2 Kurativ
14	Falls Chirurgie, wie wurde operiert?	1 Totale Laryngektomie 2 Teillaryngektomie (ohne laserchirurgische Eingriffe) 3 Resektion mit dem CO2-Laser 4 Partielle Pharyngektomie 5 Pharyngolaryngektomie 6 Einfache Tumorresektion	7 Operation unter Verwendung eines mikrovaskulär- anastomosierten freien Lappens 8 Operation unter Verwendung eines gestielten Lappens 9 Nur „Tumordebulking“ 10 Neck dissektion als alleinige Therapie bei CUP 11 Keine Chirurgische Behandlung
15	Absicht der Radiotherapie	1 Keine Radiotherapie 2 Neoadjuvant	3 Als Primärtherapie (evtl. mit Chemotherapie) 4 Adjuvant
16	Absicht der Chemotherapie	1 keine Chemotherapie 2 neoadjuvant 3 Als Primärtherapie	4 adjuvant 5 palliativ
17	Schnittländer nach Erstoperation	1 Patient hatte keine Chirurgie 2 Nicht beschrieben 3 Schnittländer positiv	4 Schnittländer frei (Abstand des Tumors > 0,5 cm) 5 Schnittländer knapp im Gesunden (Abstand des Tumors < 0,5 cm)
18	Falls Schnittländer positiv, wurde ein zweites Mal operiert?	1 Nein	2 Ja
19	Wann wurde die Erstbehandlung abgeschlossen?	TT/MM/JJ	
20	Datum zum Zeitpunkt des 1. Rezidiv	TT/MM/JJ	
21	Zeit in Monaten nach Behandlung bis zum Auftreten des ersten Rezidiv	MM	

22	Lokalisation des 1. Rezidiv	1 Kein Erstrezidiv 2 Lokal (am gleichen Ort wie Primärtumor)	3 Regional (regionale Lymphknoten) 4 Fernmetastasen
23	Datum zum Zeitpunkt des 2. Rezidiv	TT/MM/JJ	
24	Zeit in Monaten nach Behandlung bis zum Auftreten des zweiten Rezidiv	MM	
25	Lokalisation des 2. Rezidiv	1 Kein Zweitrezidiv 2 Lokal	3 Regional 4 Fernmetastasen
26	Datum der Diagnose einer Fernmetastase	TT/MM/JJ	
27	Zeit in Monaten nach Behandlung bis zum Auftreten von Fernmetastasen	MM	
28	Ort der Fernmetastasen	0 keine Fernmetastase 1 Lunge 2 Knochen	3 Kutan (Haut) 4 Mehrere Lokalisationen
29	Zeitpunkt der letzten Untersuchung	TT/MM/JJ	
30	Zeit in Monaten nach Behandlung bis zur letzten Untersuchung	MM	
31	Zustand des Patienten bei der letzten Untersuchung	0 Unklar 1 Alive without disease = Lebend ohne Tumor 2 Dead of disease = Tumor als Todesursache 3 Dead of unknown death cause = verstorben an anderer Ursache	4 Alive with unknown disease status = Lebend mit unklarem Zustand der Tumorerkrankung 5 Alive with disease = lebend mit Tumor 6 Dead with disease = Mit Tumor gestorben, aber andere Todesursache
32	Todestag	TT/MM/JJ	
33	Zeit in Monaten nach Behandlung bis zum Tod	MM	
34	Risikofaktoren	0 keine 1 Nikotinabusus	2 Alkoholabusus

Glossar

- ¹⁾ Panendoskopie: Endoskopische Untersuchung von Tumoren im Hals-, Nasen-, Ohren (HNO) Bereich, wobei einerseits die Ausdehnung und allenfalls Operabilität des Primärtumors beurteilt wird, und andererseits das synchrone Auftreten von Zweittumoren (Inzidenz gemäss Literatur ca. 6% [Haerle SK et al. 40; McGuirt 41].) vor Einleitung der Therapie ausgeschlossen wird. Sie umfasst eine Bronchoskopie, Ösophagoskopie und Untersuchung des Rachenraumes.

- ²⁾ Tumor-„staging“: Normierte Einteilung (z.B. nach der AJCC; American Joint Committee on Cancer) eines Tumors in ein Tumorstadium, was prognostische Aussagen ermöglicht.
- ³⁾ CUP: “Carcinoma of unknown primary”. Karzinom ohne bekannten Primärtumor. Situation, bei der Halslymphknotenmetastasen gefunden werden, ohne dass irgendwo ein Primärtumor identifiziert werden kann. Gängige Theorie dahinter ist, dass es dem Immunsystem gelingt, den Primärtumor zu eliminieren, die Metastasen jedoch nicht [Waltonen JD et al. 42]. Insgesamt haben diese Tumoren gegenüber vergleichbaren N-Stadien eine bessere Prognose.
- ⁴⁾ adjuvante Therapie: Zusätzliche, im Wortsinn „helfende“ Therapie; meist ist damit eine postoperative Radio- oder Radiochemotherapie gemeint.
- ⁵⁾ Hazard rate Element der Verweildaueranalyse in der Statistik. Dieser Wert gibt grob gesprochen die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass zu einem festen Zeitpunkt ein bestimmtes „Austrittsereignis“ eintritt (z.B. Auftreten eines Rezidivs [*rezidiv hazard rate*], Tod einer Person [*survival hazard rate*]). Man spricht auch von einer momentanen Neigung zum Zustandswechsel. Engl. hazard: Zufall, Risiko.

7. Danksagung

Ich möchte all jenen herzlich danken, die mir die Arbeit an meiner Dissertation ermöglichten und erleichterten:

- Herrn Dr. med. G. F. Huber, welcher mir als Doktorvater allzeit hilfreich zur Seite stand
- Frau Dr. N. Graf für die statistischen Auswertungen
- Den diversen Sekretärinnen der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten des Kantonsspital Aarau - allen voran Frau Kohli - welche mir stets prompt die benötigten Krankengeschichten aushändigte
- Und zu guter Letzt meinen Eltern für die moralische und finanzielle Unterstützung während meiner ganzen Studienzeit

8. Curriculum Vitae

Name: Michael Philipp Mettler

Geburtsdatum: 30. April 1978

Geburtsort: Aarau

Heimatort: Neuhausen am Rheinfall / SH

Ausbildung:

1985 – 1994 Primar- und Bezirksschule in Aarau

1994 – 1998 Alte Kantonsschule Aarau mit Matura Typus C

1999 – 2006 Zahnmedizinstudium an der Zahnmedizinischen Fakultät der
Universität Basel

Oktober 2006 Staatsexamen an der Universität Basel

Tätigkeit als Assistenz-Zahnarzt:

Seit Januar 2007 Zahnarztpraxis von Dr. med. dent. F. Koch in Aarau (60%)

Seit Juni 2011 Zahnarztpraxis von Dr. med. dent. Ch. Socin in Menziken (40%)

Sept. 2008 - Dez. 2010 Zahnarztpraxis von Dr. med. dent. P. Küng in Luzern (40%)